



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Η ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΒΑΣΗ ΤΩΝ ΕΠΑΓΟΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ
ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ»

ΓΕΡΟΓΙΑΝΝΗ ΚΑΛΛΙΟΠΗ
ΙΑΤΡΟΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΔΗΜΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
ΤΣΕΖΟΥ ΑΣΠΑΣΙΑ
ΤΖΕΤΗ ΜΑΡΙΑ

ΛΑΡΙΣΑ, 2017



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ»

«PHARMACOGENOMICS AND DRUG INDUCED SKIN INJURIES»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων επηρεάζουν πολλούς ασθενείς και παραμένουν ένα σημαντικό δημόσιο πρόβλημα υγείας καθώς είναι μία κοινή αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Εκτιμάται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων είναι υπεύθυνες περίπου για το 6% των εισαγωγών στα νοσοκομεία και περίπου για το 9% του κόστους των νοσοκομείων. Το δέρμα είναι το όργανο που εμπλέκεται πιο συχνά σε ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων. Οι επαγόμενες από τα φάρμακα δερματικές επιπλοκές ποικίλουν από ήπια κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα έως σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες πιθανά να είναι απειλητικές για τη ζωή. Πολλοί γενετικοί παράγοντες έχουν προταθεί ότι συνεισφέρουν σε αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο σημαντικοί γενετικοί συσχετισμοί έχουν βρεθεί στα γονίδια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας. Κοινά φάρμακα που σχετίζονται με σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες με ισχυρούς γενετικούς παράγοντες κινδύνου, περιλαμβάνουν την καρβαμαζεπίνη, την αλλοπουρινόλη, την αβακαβίρη, τη νεβιραπίνη, τις σουλφοναμίδες τη δαψόνη, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και τα αναλγητικά φάρμακα. Ωστόσο, οι γενετικοί συσχετισμοί ποικίλουν μεταξύ διαφορετικών εθνικών πληθυσμών. Η διαφορά αυτή ίσως εν μέρει εξηγείται από τη διαφορετική επίπτωση των αλληλομόρφων HLA (Human Leukocyte Antigen) στους διαφορετικούς εθνικούς πληθυσμούς. Σε αυτή την εργασία αναφέρονται οι ισχυροί γενετικοί συσχετισμοί των φαρμακοεπαγόμενων σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Πολλές από αυτές τις παρενέργειες των φαρμάκων είναι τώρα προβλέψιμες με τον φαρμακογενετικό έλεγχο που βασίζεται σε αυτές τις συσχετίσεις.

ABSTRACT

Adverse drug reactions affect many patients and remain a major public health problem as they are a common cause of morbidity and mortality. It is estimated that adverse drug reactions are responsible for about 6% of hospital admissions and about 9% of hospitalizations costs. The skin is the organ most frequently involved in adverse drug reactions. Drug induced skin injuries vary from mild maculopapular eruptions to severe cutaneous adverse reactions, which are potentially life-threatening. Many genetic factors have been suggested to contribute to these severe adverse drug reactions. The most significant genetic associations have been identified in the major histocompatibility complex genes. Common drugs associated with severe cutaneous adverse reactions with strong genetic risk factors include carbamazepine, allopurinol, abacavir, nevirapine, sulfonamides, dapsone, non-steroidal anti-inflammatory and analgesic drugs. However, genetic associations vary between different ethnic populations. The difference may in part be explained by prevalence of HLA (Human Leukocyte Antigen) alleles in different ethnic groups. In this study, strong genetic associations of drug induced severe cutaneous adverse reactions are reviewed. Many of these adverse drug reactions are now preventable with the pharmacogenetic screening based on these associations.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	1
ABSTRACT.....	2
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
A Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων.....	6
A.1 Ταξινόμηση ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων.....	6
A.2 Τα αντιγόνα HLA σχετίζονται με τις επιβραδυνόμενου τύπου αντιδράσεις υπερευαισθησίας.....	9
A.3 Η γενετική βάση της υπερευαισθησίας στα φάρμακα.....	11
A.3.1 Συσχέτιση με τα HLA αλληλόμορφα.....	11
A.3.2 Συσχέτιση με άλλους παράγοντες.....	13
A.4 Μοντέλα για τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα φάρμακα.....	13
A.5 Γιατί το δέρμα είναι ο κύριος στόχος για ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων.....	15
B Σοβαρές παθήσεις δέρματος επαγόμενες από φάρμακα (SCARs).....	16
B.1 Σύνδρομο Stevens Johnson, Τοξική επιδερμидική νεκρόλυση (SJS/TEN).....	16
B.2 Αντιδράσεις σε φάρμακα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) /σύνδρομο υπερευαισθησίας επαγόμενο από φάρμακα (DIHS) / σύνδρομο υπερευαισθησίας (HSS).....	19
B.3 Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP).....	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο	22
1.1 Σοβαρές δερματικές παθήσεις επαγόμενες από αντιεπιληπτικά φάρμακα.....	22
1.2 Η παθογένεια των αντιδράσεων υπερευαισθησίας από αντιεπιληπτικά.....	22
1.3 Σοβαρές παθήσεις δέρματος επαγόμενες από την καρβαμαζεπίνη.....	23
1.3.1 Καρβαμαζεπίνη.....	23
1.3.2 Ο υποκείμενος μηχανισμός στο επαγόμενο από καρβαμαζεπίνη	24

SJS/TEN.....	
1.3.3 Η γενετική βάση των επαγόμενων από την καρβαμαζεπίνη SCARs.....	26
1.3.3.1 Επαγόμενο από καρβαμαζεπίνη SJS/TEN και HLA-B*15:02.....	26
1.3.3.2 SCARs επαγόμενες από καρβαμαζεπίνη και HLA-A*31:01.....	28
1.4 Σοβαρές δερματικές παθήσεις επαγόμενες από φαινυτοΐνη.....	29
1.4.1 Φαινυτοΐνη.....	29
1.4.2 Η γενετική βάση των επαγόμενων από τη φαινυτοΐνη δερματικών παθήσεων.....	29
1.5 Σοβαρές δερματικές παθήσεις επαγόμενες από λαμοτριγίνη.....	30
1.5.1 Λαμοτριγίνη.....	30
1.5.2 Η γενετική βάση του SJS/TEN από λαμοτριγίνη.....	31
1.6 Σοβαρές δερματικές παθήσεις επαγόμενες από φαινοβαρβιτάλη.....	31
1.6.1 Φαινοβαρβιτάλη.....	31
1.6.2 Η γενετική βάση των επαγόμενων δερματικών επιπλοκών από τη φαινοβαρβιτάλη.....	32
1.7 Διασταυρούμενες αντιδράσεις των αντιεπιληπτικών φαρμάκων.....	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2°.....	34
2.1 Σοβαρές παθήσεις δέρματος επαγόμενες από την αλλοπουρινόλη.....	34
2.1.1 Αλλοπουρινόλη.....	34
2.1.2 Ο μηχανισμός παθογένειας των αντιδράσεων υπερευαισθησίας από την αλλοπουρινόλη.....	35
2.1.3 Η γενετική βάση των επαγόμενων από την αλλοπουρινόλη σοβαρών παθήσεων δέρματος.....	36
2.1.3.1 Συσχέτιση μεταξύ του HLA-B*58:01 και των επαγόμενων από αλλοπουρινόλη SCARs.....	36
2.1.3.2 SNPs που σχετίζονται με τις επαγόμενες από αλλοπουρινόλη δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.....	37
2.1.4 Γενετικοί βιοδείκτες για να εμποδιστούν οι SCARs από αλλοπουρινόλη.....	37

2.2	Σοβαρές παθήσεις δέρματος επαγόμενες από αντιρετροϊκά φάρμακα.....	38
2.2.1	Αβακαβίρη.....	38
2.2.1.1	Ο μηχανισμός παθογένειας των αντιδράσεων υπερευαισθησίας από την αβακαβίρη.....	39
2.2.1.2	Η γενετική βάση του επαγόμενου από αβακαβίρη HSS.....	40
2.2.1.3	Γενετικοί βιοδείκτες για να εμποδιστεί το HSS από αβακαβίρη.....	41
2.2.2	Νεβιραπίνη.....	41
2.2.2.1	Η γενετική βάση των SCARs από νεβιραπίνη.....	42
2.3	Σοβαρές παθήσεις δέρματος επαγόμενες από ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος.....	43
2.3.1	Σουλφοναμίδες.....	43
2.3.2	Η γενετική βάση του επαγόμενου από σουλφοναμίδες SJS/TEN.....	43
2.4	Σοβαρές παθήσεις δέρματος επαγόμενες από φάρμακα κατά της λέπρας.....	44
2.4.1	Δαψόνη.....	44
2.4.2	Η γενετική βάση του επαγόμενου από τη δαψόνη HSS.....	44
2.5	SCARs από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και αναλγητικά.....	45
2.5.1	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.....	45
2.5.2	Η γενετική βάση του επαγόμενου SJS/TEN από ΜΣΑΦ και αναλγητικά.....	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο	47
3.1	Επιπτώσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών στην κλινική πράξη και μελλοντικές προοπτικές.....	47
3.1.1	Πρόβλεψη του κινδύνου για ανεπιθύμητες δερματικές ενέργειες στην κλινική πράξη.....	47
3.1.1.1	Προκλινικός έλεγχος για να βελτιωθεί η ασφάλεια των φαρμάκων.....	49
3.1.2	Μελλοντικές προοπτικές	49

.....	
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	53
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	54

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Α. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων

Στην καθημερινή κλινική πράξη, διαφορετικές απαντήσεις στην ίδια φαρμακολογική θεραπεία, υπό τους όρους της αποτελεσματικότητας και της τοξικότητας είναι κοινές ακόμα και σε ανθρώπους με ομοιογενή κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά [1]. Η ανεπιθύμητη ενέργεια ορίζεται ως η επιβλαβής ή ακούσια απάντηση σε ένα φάρμακο, το οποίο χορηγείται σε καθορισμένη, φυσιολογική δοσολογία, από την κατάλληλη οδό με σκοπό την πρόληψη, διάγνωση ή θεραπεία μίας συγκεκριμένης ασθένειας [2]. Οι

ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν μία σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Εκτιμάται ότι προκαλούν περίπου το 6% όλων των εισαγωγών στα νοσοκομεία και η επίπτωση τους στους νοσηλευόμενους ασθενείς φτάνει μέχρι το 15%. Με πάνω από εκατό χιλιάδες θανάτους κάθε χρόνο στις ΗΠΑ και το ΗΒ οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων αντιπροσωπεύουν την τέταρτη με έκτη πιο κοινή αιτία θανάτου και είναι υπεύθυνες για το 5-9% του κόστους των νοσοκομείων [3-5]. Η αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι επιτακτική και από ηθικής και από οικονομικής άποψης. Οι επαγόμενες από τα φάρμακα δερματικές παθήσεις (DISI: drug induced skin injuries), είναι το πιο κοινό παράδειγμα των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων, οι οποίες ποικίλουν από κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα (MPE: maculopapular exanthema) μέχρι σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες από φάρμακα (SCARs: severe adverse cutaneous drug reactions) με θνησιμότητα μέχρι 40%. Συγκεκριμένοι γενετικοί πολυμορφισμοί προσδίδουν προδιάθεση για διαφορετικούς τύπους δερματικών παθήσεων επαγόμενων από φάρμακα. Ο εντοπισμός των ασθενών, οι οποίοι έχουν γενετική προδιάθεση για SCARs είναι ένας από τους στόχους της φαρμακογενωμικής (φαρμακογενωμική: η μελέτη της διαφορετικής ανταπόκρισης στα φάρμακα, ανάλογα με τις διαφορές στο γονιδίωμα, δηλαδή το σύνολο των γονιδίων, κληρονομούμενες και επίκτητες, φαρμακογενετική: η μελέτη της διαφορετικής ανταπόκρισης στα φάρμακα, ανάλογα με τις ποικιλομορφίες σε συγκεκριμένα γονίδια, δηλαδή κληρονομούμενες) [1].

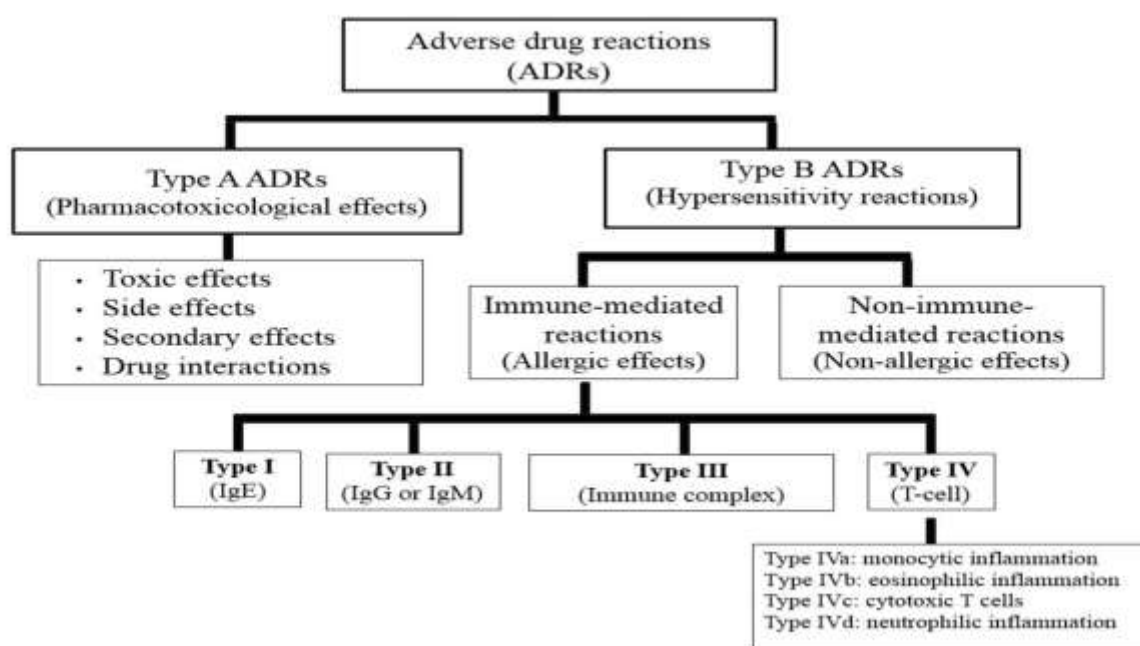
A.1 Ταξινόμηση ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων ταξινομούνται φαρμακολογικά σε δύο βασικούς τύπους: τύπου Α και τύπου Β. Οι τύπου Α σχετίζονται με το μηχανισμό δράσης του φαρμάκου, είναι δόσοεξαρτώμενες και γι' αυτό το λόγο είναι προβλέψιμες. Παραδείγματα τύπου Α δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών αποτελούν οι φωτοτοξικές αντιδράσεις, η υπέρχρωση του δέρματος, η τοξικότητα των χημειοθεραπειών στο δέρμα ή τα μαλλιά και οι επιδράσεις των ορμονών και των κορτικοστεροειδών στο δέρμα [6]. Οι τύπου Β είναι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, εξαρτώνται λιγότερο από τη δόση, είναι απρόβλεπτες βάσει των γνωστών φαρμακολογικών επιδράσεων του υπαίτιου φαρμάκου και καθορίζονται κυρίως από τη γενετική βάση του ασθενούς. Επιπλέον, είναι συχνά σοβαρές και κάποιες φορές απειλητικές για τη ζωή [7]. Στην κλινική πράξη οι πιο συχνές είναι οι τύπου Α (~80%), οι οποίες περιλαμβάνουν τοξικές επιδράσεις, δευτερογενείς επιδράσεις και αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων. Οι τύπου Β έχουν παρατηρηθεί σε μία μειοψηφία περιπτώσεων,

αποτελούν περίπου το 10-15% όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών και περιλαμβάνουν και τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα φάρμακα. Περίπου το 5-10% των τύπου Β είναι ανοσομεσολαβούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας με την εμπλοκή των IgE ή των T-λεμφοκυττάρων και σε μικρότερο βαθμό περιλαμβάνουν ανοσοσυμπλέγματα ή κυτταροτοξικές αντιδράσεις. Όλες οι άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα φάρμακα χωρίς ανοσολογικό μηχανισμό ταξινομούνται ως μη ανοσομεσολαβούμενες (ή μη αλλεργικές) αντιδράσεις υπερευαισθησίας [8,9], όπως για παράδειγμα η αναστολή της κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1) ή η άμεση αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων [10]. Σύμφωνα με την ταξινόμηση των Gell και Coombs οι ανοσομεσολαβούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας χωρίζονται σε τέσσερις κατηγορίες, τύπου I-IV αντιδράσεις [11]. Οι τύπου I (άμεσου τύπου αντιδράσεις) προκαλούνται από το σχηματισμό του συμπλόκου: φάρμακο/αντιγόνο-IgE και προκαλούν κυρίως κνησμό, αγγειοοίδημα, κνίδωση, αναφυλαξία και βρογχόσπασμο. Οι τύπου II (ή κυτταροτοξικές) βασίζονται στους κυτταροτοξικούς μηχανισμούς, οι οποίοι εξαρτώνται από IgM ή IgG ανοσοσφαιρίνες και είναι υπεύθυνες για αιματολογικά νοσήματα, όπως η αιμολυτική αναιμία και η θρομβοπενία. Οι τύπου III εξαρτώνται από ενδοκυττάρια ανοσοσυμπλέγματα (αντιγόνου/αντισώματος). Οι τύπου IV, γνωστές και ως αντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας, μεσολαβούνται από T-λεμφοκύτταρα. Ανάλογα με την ομάδα των T-λεμφοκυττάρων και την έκφραση των κυτταροκινών ταξινομούνται σε τέσσερις υποομάδες (Τύπου IVa- IVd) [11] (εικόνα 1) [12].

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας με ανοσολογικό μηχανισμό αναφέρονται ως αλλεργία σε φάρμακα (πιο συχνά είναι μεσολαβούμενες από την ανοσοσφαιρίνη IgE ή τα T-λεμφοκύτταρα), ενώ οι μη αλλεργικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβάνουν αντιδράσεις με άλλους μη ανοσολογικούς μηχανισμούς. Ίδιες δερματικές εκδηλώσεις επαγόμενες από φάρμακα μπορεί να προκαλούνται και από αλλεργικούς και από μη αλλεργικούς μηχανισμούς και ένα φάρμακο μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις που να περιλαμβάνουν είτε ανοσολογικούς είτε μη ανοσολογικούς μηχανισμούς. Η διάκριση μεταξύ των τύπων υπερευαισθησίας είναι σημαντική για να αποφασιστεί αν θα χρησιμοποιηθούν διαφορετικά φάρμακα. Στην αλλεργία σε φάρμακα είναι πιθανό να αντικατασταθεί το φάρμακο με ένα άλλο φάρμακο από την ίδια κατηγορία αλλά το οποίο να έχει διαφορετική χημική δομή (π.χ η πενικιλίνη ίσως να αντικατασταθεί από άλλο φάρμακο), ενώ στην περίπτωση μη αλλεργικής υπερευαισθησίας, ολόκληρη η κατηγορία φαρμάκων πρέπει να αποφευχθεί (π.χ όλα τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα οποία είναι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-1 [COX-1], θα παρουσιάσουν διασταυρούμενη αντίδραση στην περίπτωση της μη ανοσομεσολαβούμενης υπερευαισθησίας στην ασπιρίνη) [10].

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα φάρμακα μπορούν να εκδηλωθούν με συμπτώματα από ένα συγκεκριμένο όργανο ή με συστηματικά συμπτώματα, τα οποία ποικίλουν όσον αφορά στη σοβαρότητα, από ήπια δερματικά συμπτώματα (εξανθήματα) έως απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν πολλαπλά όργανα και συστήματα. Ο χρόνος εμφάνισης των συμπτωμάτων ποικίλει από άμεσα συμπτώματα, τα οποία συμβαίνουν σε λεπτά (π.χ αλλεργία στην πενικιλίνη), μέχρι συμπτώματα τα οποία εμφανίζονται κάποιες μέρες μετά τη λήψη του φαρμάκου. Οι αντιδράσεις που συμβαίνουν μέσα στις 24 πρώτες ώρες καλούνται άμεσες ή οξείες, ενώ οι επιβραδυνόμενες αντιδράσεις συνήθως εμφανίζονται 24 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου [10].



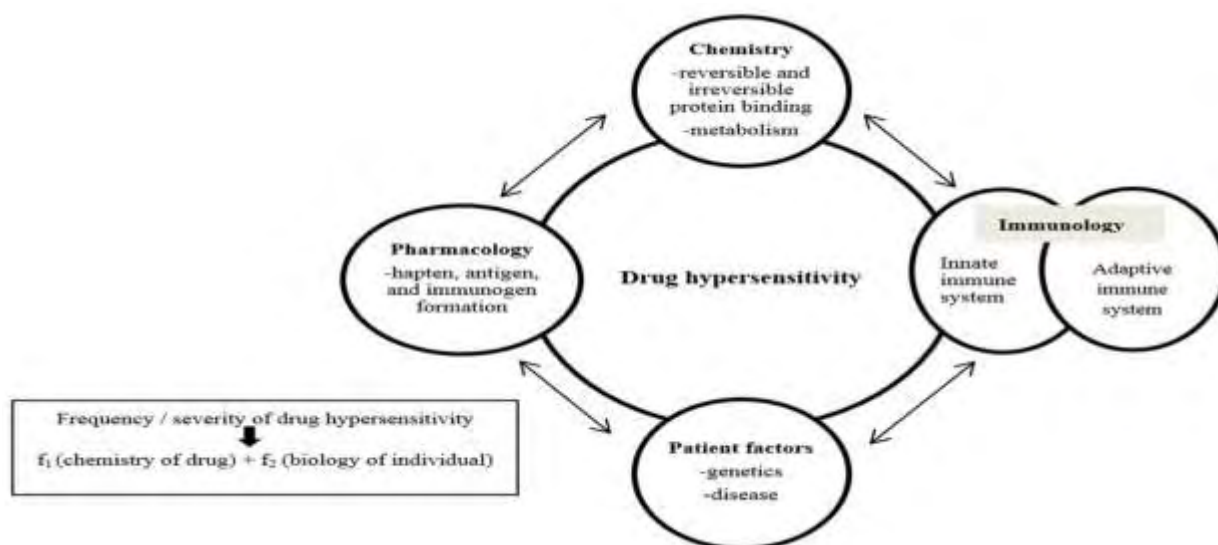
Εικόνα 1. Ταξινόμηση ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων [12].

Η ανταπόκριση στα φάρμακα εν μέρει επηρεάζεται από την ηλικία του ασθενούς, τη δοσολογία του φαρμάκου, την ηπατική και τη νεφρική λειτουργία, την εγκυμοσύνη, κάποια ιογενή λοίμωξη, την αλληλεπίδραση ανάμεσα σε φάρμακα ή ανάμεσα σε φάρμακα και τροφές, την ανοσοκαταστολή, τη συννοσηρότητα και τον τρόπο ζωής. Όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορεί να αλλάζουν κάθε στιγμή στον ίδιο άνθρωπο. Οι γενετικοί πολυμορφισμοί, οι οποίοι επιφέρουν παραλλαγές στην αλληλουχία του DNA και οι οποίοι υπάρχουν σε ποσοστό πάνω από 1% στους ανθρώπους, ίσως έχουν επιπτώσεις στη λειτουργία ή/και την έκφραση γονιδίων, τα οποία εμπλέκονται στη φαρμακοκινητική (οι δράσεις που ασκεί ο οργανισμός στο φάρμακο αποτελούν αντικείμενο της φαρμακοκινητικής, δηλαδή η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η απέκκριση του φαρμάκου) και στη φαρμακοδυναμική (αντικείμενό της είναι οι δράσεις που ασκεί το

φάρμακο στον οργανισμό) [13]. Επιπλέον, γενετικοί πολυμορφισμοί ίσως επιφέρουν αλλαγές στην έκφραση ή τη λειτουργία γονιδίων τα οποία εμπλέκονται σε ανοσολογικές απαντήσεις, όπως τα γονίδια του HLA (human leukocyte antigens), τα οποία συντονίζουν συγκεκριμένους τύπους ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών [1].

A.2 Τα αντιγόνα HLA σχετίζονται με τις επιβραδυνόμενου τύπου αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα φάρμακα

Οι επιβραδυνόμενου τύπου αντιδράσεις υπερευαισθησίας (ή τύπου IV) διαμεσολαβούνται από T-λεμφοκύτταρα και συμβαίνουν τουλάχιστον τρεις ημέρες μετά την έκθεση στο αντιγόνο ή το φάρμακο. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες οι οποίοι υπεισέρχονται και καθιστούν ευαίσθητους τους ασθενείς σε αντιδράσεις υπερευαισθησίας (εικόνα 2) [14]. Στην αρχική έκθεση στο φάρμακο τα T-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται και στην επόμενη έκθεση σε αυτό το φάρμακο τα κύτταρα μνήμης επαναδιεγείρονται. Οι πρωτεΐνες οι οποίες διαμεσολαβούν την απάντηση των T-λεμφοκυττάρων είναι τα αντιγόνα HLA, τα οποία έχουν άμεσο ρόλο στην παθογένεια της υπερευαισθησίας στα φάρμακα επειδή είναι τα πρωταρχικά στοιχεία στη διέγερση των T-λεμφοκυττάρων [15].



Εικόνα 2. Παράγοντες που εμπλέκονται στην υπερευαισθησία στα φάρμακα [14].

Το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC: major histocompatibility complex) είναι ένα σύνολο στενά συνδεδεμένων και εξαιρετικά πολύμορφων γονιδίων, που απαντάται σε όλα τα είδη των σπονδυλωτών. Τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν την παραγωγή γλυκοπρωτεϊνών, οι οποίες εκφράζονται, με διαφορετική κατανομή, στην επιφάνεια όλων σχεδόν των εμπύρηνων κυττάρων και ονομάζονται αντιγόνα HLA. Το MHC εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6 (6p21.3) και καταλαμβάνει ένα τμήμα περίπου 3,6 kb

[15]. Εντός του MHC διακρίνονται τρεις περιοχές, οι οποίες αντιστοιχούν σε τρία μεγάλα αθροίσματα γονιδίων: τάξης I (HLA-A, HLA-B, HLA-C), τάξης II (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) και τάξης III γονίδια. Τα τάξης I και τάξης II μόρια παρουσιάζουν πεπτίδια στα CD8+ και CD4+ T-λεμφοκύτταρα αντίστοιχα [16]. Το MHC είναι εξαιρετικά πολυμορφικό και υπάρχουν πολλές οξείες αντιδράσεις στα φάρμακα οι οποίες σχετίζονται με συγκεκριμένα αλληλόμορφα του HLA. Σημαντικά παραδείγματα αποτελούν: η υπερευαισθησία που επάγεται από την αβακαβίρη σε Κινέζους ασθενείς που φέρουν το αλληλόμορφο HLA-B*57:01 και το σύνδρομο Stevens Johnson (SJS: Stevens Johnson Syndrome, φαρμακευτικής αιτιολογίας ή ιδιοπαθές πρότυπο αντίδρασης, που αφορά το δέρμα και τους βλεννογόνους, χαρακτηρίζεται από ευαισθησία του δέρματος και των βλεννογόνων που ακολουθούνται από αποφλοίωση, είναι δυνητικά απειλητικό λόγω της πολυσυστηματικής προσβολής) που επάγεται από την καρβαμαζεπίνη σε Κινέζους ασθενείς που φέρουν το αλληλόμορφο HLA-B*15:02 [17]. Υπάρχουν πολλά άλλα αλληλόμορφα του HLA τα οποία εμπλέκονται σε SCARs. Πολλές γενετικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί με σκοπό να ανακαλυφθεί η γενετική προδιάθεση στην υπερευαισθησία στα φάρμακα. Υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον όσον αφορά στην πιθανή επίπτωση της γενετικής ποικιλότητας σε μελέτες συσχέτισης για τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα φάρμακα. Ο συσχετισμός φαινοτύπου-γονοτύπου ακόμα υπολείπεται εξαιτίας της χαμηλής επίπτωσης, της δυσκολίας καταγραφής των ασθενών και του μικρού δείγματος. Με τα γενετικά ευρήματα οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα φάρμακα, οι οποίες μέχρι τώρα ήταν απρόβλεπτες, θα μπορούσαν να είναι και προβλέψιμες και αποτρέψιμες στο μέλλον καθώς αναπτύσσουμε ένα καλύτερο ορισμό των φαινοτύπων απάντησης στα φάρμακα [18].

Κατά τη διάρκεια της ωρίμανσής τους στο θύμο τα αναπτυσσόμενα T-λεμφοκύτταρα υφίστανται τη διαδικασία της θετικής και αρνητικής επιλογής. Τα T-λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν με τον υποδοχέα τους TCR (T cell receptor) αυτοαντιγόνα/HLA με υψηλή συγγένεια σύνδεσης πεθαίνουν με απόπτωση (αρνητική επιλογή). Τα T-λεμφοκύτταρα που δεν αναγνωρίζουν HLA, επίσης θανατώνονται με απόπτωση. Αυτά που αναγνωρίζουν το σύμπλεγμα αυτοαντιγόνου/HLA με ήπια χημική συγγένεια, επιλέγονται να ωριμάσουν (θετική επιλογή). Η ωρίμανση αυτή συνεπάγεται ότι τα T-λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν HLA-τάξης I χάνουν το CD4 (clusters of differentiation) και γίνονται CD8+, ενώ αυτά που αναγνωρίζουν HLA-τάξης II χάνουν το CD8 και γίνονται CD4+. Η δέσμευση του TCR υποδοχέα με τον κατάλληλο προσδέτη πεπτίδιο-HLA καταλήγει στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση του T-κυττάρου σε δραστικά T-λεμφοκύτταρα και κύτταρα μνήμης. Ένα υποσύνολο των κυττάρων μνήμης, ορίζονται ως δραστικά κύτταρα μνήμης και

χαρακτηρίζονται από την έκφραση του μορίου CD4RO στην επιφάνειά τους και τη μη έκφραση του CCR7 [19]. Αυτό επιτρέπει στα κύτταρα να επιτηρούν την περιοχή του ιστού όπου είχε γίνει η αρχική συνάντηση με το αντιγόνο, η οποία συνήθως είναι η περιοχή στην οποία θα γίνει ξανά η έκθεση στο αντιγόνο. Επειδή αυτά τα κύτταρα μνήμης απαιτούν λιγότερα συν-διεγερτικά σήματα για να ενεργοποιηθούν και διατηρούν την ικανότητα να εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (TNF-α, IL-2, IFN-γ) και κυτταροτοξικά πεπτίδια, είναι έτοιμα σε στρατηγικές ανατομικές θέσεις να ξεκινήσουν μία γρήγορη ανοσολογική απάντηση όταν συναντήσουν ξανά το ίδιο αντιγόνο [19-26]. Το σύμπλοκο του πεπτιδίου-HLA αναγνωρίζεται από τον αβ υποδοχέα του T-λεμφοκυττάρου (TCR), ο οποίος αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες, η κάθε μία από τις οποίες περιλαμβάνει μία μεταβλητή περιοχή (Vα, Vβ: variable region), η οποία σχηματίζει τη συνδεόμενη με το αντιγόνο θήκη και μία σταθερή περιοχή (Cα, Cβ: constant region), η οποία χρησιμεύει για τη σύνδεση του υποδοχέα με την κυτταρική μεμβράνη συμμετέχοντας ταυτόχρονα στην έναρξη της δραστηρικής λειτουργίας του κυττάρου. Το περιφερικό τμήμα των μεταβλητών περιοχών αποτελείται από έξι περιοχές καθορισμού της συμπληρωματικότητας (CDRs: complementarity-determining regions), οι οποίες συνδέουν το πεπτίδιο-HLA με την επιφάνεια του κυττάρου στόχου. Οι CDR1 και οι CDR2 θηλίες μεσολαβούν την επαφή με την α-έλικα του HLA ενώ η θηλιά CDR3 μεσολαβεί την επαφή με την πλειονότητα των πεπτιδίων και έτσι αποδεικνύει τη μεταβλητότητα της αλληλουχίας των γονιδίων του TCR [27].

A.3 Η γενετική βάση της υπερευαισθησίας στα φάρμακα

A.3.1 Συσχέτιση με τα αλληλόμορφα HLA

Από το 2001, τουλάχιστον εικοσιτέσσερις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων έχουν συνδεθεί με διαφορετικά HLA. Αυτοί οι συσχετισμοί παρέχουν μία εικόνα για την πολυπλοκότητα της ανοσολογικής απάντησης, δίνοντας έμφαση στην ελλιπή γνώση μας όσον αφορά στην παθογένεια των ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιπλέον επισημαίνουν τα σημεία που πρέπει να μελετηθούν σε μελλοντικές έρευνες.

1^{ov}) Διαφορετικά όργανα επηρεάζονται από ανεπιθύμητες ενέργειες, πιο συχνά το δέρμα και το ήπαρ αλλά και οι μύες (π.χ αυτοάνοση μυοπάθεια επαγόμενη από στατίνες και HLA-DRB1*11:01) [28] και τα ουδετερόφιλα. Το αν τα HLA καθορίζουν ποιο όργανο επηρεάζεται δεν είναι ξεκάθαρο, αλλά είναι πιθανό να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε συνεργασία με άλλους παράγοντες, όπως άλλες γενετικές παραλλαγές.

2^{ov}) Οι συσχετίσεις μερικές φορές δείχνουν εθνικές διαφορές, το οποίο αντανακλά το υπόβαθρο της επίπτωσης του HLA που εμπλέκεται κάθε φορά. Το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτού του συσχετισμού είναι το HLA-B*15:02 με το SJS και την τοξική επιδερμидική νεκρόλυση (TEN: Toxic epidermal necrolysis, φαρμακευτικής αιτιολογίας ή ιδιοπαθές πρότυπο αντίδρασης, που αφορά το δέρμα και τους βλεννογόνους και χαρακτηρίζεται από ευαισθησία του δέρματος και των βλεννογόνων που ακολουθούνται από αποφλοίωση, είναι δυνητικά απειλητικό λόγω της πολυσυστηματικής προσβολής) που προκαλούνται από την καρβαμαζεπίνη σε Κινέζους, Ταϊλανδούς και Μαλαισιανούς ασθενείς αλλά όχι σε Νότιους Ευρωπαίους. Η επίπτωση του HLA-B*15:02 ποικίλει από 4% έως 15% στους προσβαλλόμενους πληθυσμούς αλλά είναι λιγότερο από 1% σε Ιάπωνες και Κορεάτες [29] και εξαιρετικά σπάνιο σε Νότιους Ευρωπαίους (<0,01%) [30].

3^{ov}) Τα ίδια HLA μπορούν να συσχετιστούν με ανεπιθύμητες ενέργειες θεραπευτικά και δομικά άσχετων ουσιών σε διαφορετικά όργανα. Παράδειγμα αυτού αποτελεί ο συσχετισμός του HLA-B*57:01 και με την υπερευαισθησία στην αβακαβίρη [31] και με την ηπατοτοξικότητα που επάγεται από την φλουκοξακιλλίνη [32].

4^{ov}) Ο ίδιος τύπος βλάβης σε κάποιο όργανο μπορεί να συμβεί με το ίδιο HLA ακόμα και με θεραπευτικά και δομικά άσχετες ουσίες. Για παράδειγμα, το HLA-DRB1*15:01 σχετίζεται με βλάβες ήπατος προκαλούνται είτε από την λουμιρακοξίμη [33] είτε από το συνδυασμό αμοξικιλίνης με κλαβουλανικό οξύ [34]. Το αν υπάρχουν κάποια HLA αλληλόμορφα τα οποία προδιαθέτουν σε συγκεκριμένους τύπους βλαβών οργάνων θα γίνει σαφές καθώς διεξάγεται περισσότερη έρευνα με άλλα φάρμακα, αλλά φαίνεται πιθανό να βασίζεται στην πιθανότητα ότι συγκεκριμένα HLA αλληλόμορφα μπορούν να εκφραστούν σε συγκεκριμένα όργανα.

5^{ov}) Αν και οι περισσότεροι συσχετισμοί που έχουν βρεθεί είναι σταθεροί όσον αφορά στο χρόνο που χρειάζεται για να προκληθεί η ανοσολογική απόκριση (είναι σταθεροί με κλινικές και ιστολογικές αποδείξεις), για κάποιους τύπους βλαβών οργάνων οι HLA συσχετισμοί επισήμαναν ότι οι γενικοί κανόνες των ανοσομεσολαβούμενων βλαβών, δηλαδή ότι προκαλούνται σύντομα μετά τη χορήγηση του φαρμάκου ή χειροτερεύουν μετά την επαναχορήγηση του, δεν είναι απαραίτητα σωστοί σε όλες τις περιπτώσεις.

Είναι ενδιαφέρον ότι φάρμακα, τα οποία πιο συχνά σχετίζονται με δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως οι πενικιλίνες και οι σουλφοναμίδες δεν έχει δειχθεί πειστικά να σχετίζονται με HLA. Αυτό συμβαίνει ίσως επειδή σχηματίζουν πολλαπλούς επιτόπους και έτσι αλληλεπιδρούν με πολλά HLA, αν και αυτή δεν είναι η πλήρης εξήγηση. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι δεν έχουν προσδιοριστεί οι ακριβείς φαινότυποι όλων των ασθενών που

παρουσιάζουν πολλαπλούς φαινοτύπους, δεν έχει εκτιμηθεί η αιτιολογία τους και λόγω των μικρών ανεπαρκών δειγμάτων [35].

A.3.2 Συσχέτιση με άλλους παράγοντες

Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι κάποια φάρμακα, όπως η φαινυτοΐνη σε υψηλότερες δόσεις μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο δερματικών βλαβών [36]. Ομοίως, η λαμοτριγίνη κυρίως όταν συγχορηγείται με βαλπροϊκό νάτριο [37] οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης SCARs, όπως το SJS [38]. Αυτές οι κλινικές μελέτες προτείνουν ότι οι γενετικοί πολυμορφισμοί στα ένζυμα μεταβολισμού των φαρμάκων αυξάνουν τον κίνδυνο ιδιοσυγκρασιακών παρενεργειών. Ο μεταβολισμός των φαρμάκων καταλύεται από ένζυμα φάσης I και φάσης II. Τα ένζυμα φάσης I μετατρέπουν το μητρικό φάρμακο σε ένα πιο πολικό μεταβολίτη (οξειδώσεις, αναγωγές, υδρολύσεις), αυτές οι αντιδράσεις είναι μη συνθετικές και το πιο σημαντικό ενζυμικό σύστημα είναι το σύστημα του κυτοχρώματος P-450 (CYP450), το οποίο καταλύει την οξείδωση πολλών φαρμάκων. Τα ένζυμα φάσης II καταλύουν τη σύζευξη του φαρμάκου με ένα ενδογενές υπόστρωμα (γλυκουρονικό οξύ,θειικό οξύ, οξικό οξύ ή αμινοξύ) η οποία οδηγεί στο σχηματισμό πολικών, περισσότερο υδατοδιαλυτών ουσιών και οι αντιδράσεις αυτές είναι μη συνθετικές. Ωστόσο μελέτες του ανθρώπινου γονιδιώματος δεν έχουν δείξει πειστικούς συσχετισμούς με πολυμορφισμούς σε γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα μεταβολισμού των φαρμάκων [39]. Εξαίρεση σε αυτό αποτελεί η φαινυτοΐνη: μία μελέτη σε ασθενείς από την Κίνα, Ταιβάν και Μαλαισία έδειξε δυνατή συσχέτιση με το CYP2C9*3, το οποίο σχετίζεται με μείωση της δραστηριότητας του CYP2C9 περίπου κατά 90% και με επαγόμενες από φαινυτοΐνη SCARs συμπεριλαμβανομένου του SJS/TEN και του DRESS [40].

A.4 Μοντέλα για τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα φάρμακα

Τρία μοντέλα έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την επαγόμενη από φάρμακα και εξαρτώμενη από τα αντιγόνα HLA διέγερση των T-λεμφοκυττάρων που οδηγεί σε ανοσολογική απάντηση.

1) Το μοντέλο απτένιο/προαπτένιο

Αυτό προτείνει ότι ένα μικρό και ανοσολογικά ουδέτερο μόριο γίνεται ανοσογονικό μετά από τη σύνδεση με μία πρωτεΐνη. Συνήθως ένα φάρμακο, το οποίο δεν είναι αντιγονικό

εξαιτίας του μικρού του μεγέθους, ή ένας δραστικός μεταβολίτης του φαρμάκου, συνδέεται ομοιοπολικά με μία υψηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνη και στη συνέχεια υφίστανται ενδοκυττάρια επεξεργασία και παράγεται μία δεξαμενή χημικά τροποποιημένων πεπτιδίων. Αυτά τα τροποποιημένα πεπτίδια όταν παρουσιαστούν μέσω των HLA μορίων στα T-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζονται ως ξένα και προκαλούν ανοσολογική απάντηση. Τα προαπτενία, χημικά αδρανή φάρμακα γίνονται αντιγονικά μέσω μεταβολισμού σε δραστικά ενδιάμεσα, τα οποία συνδέονται ομοιοπολικά με πρωτεΐνες. Παρουσιάζονται διά μέσου των μορίων HLA σε ειδικά T-λεμφοκύτταρα και σχηματίζουν μία ανοσολογική σύναψη [11,41]. Η έκθεση των ευαισθητοποιημένων κυττάρων στο ίδιο φάρμακο θα οδηγήσει στον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων μνήμης και θα συμβεί η ανοσολογική απόκριση μέσα σε 24-72 ώρες.

2) Το μοντέλο της φαρμακολογικής αλληλεπίδρασης

Αυτό προτείνει ότι το χορηγούμενο φάρμακο συνδέεται απευθείας στα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα [42]. Το φάρμακο διεγείρει απευθείας τα T-λεμφοκύτταρα χωρίς το σχηματισμό απτενίου μέσω του HLA. Το μοντέλο αυτό περιλαμβάνει ένα χημικά αδρανές φάρμακο, το οποίο δεν είναι ικανό να σχηματίσει ομοιοπολικό δεσμό με μία μεγαλύτερη πρωτεΐνη και αλληλεπιδρά απευθείας με τον υποδοχέα των T-λεμφοκυττάρων ή τα μόρια HLA και έτσι είναι ανεξάρτητο από μεταβολισμό ή επεξεργασία [43].

3) Το μοντέλο του αλλαγμένου εύρους πεπτιδίων

Αυτό προτείνει ότι το φάρμακο μπορεί να αλλάξει το εύρος των πεπτιδίων που παρουσιάζονται στα T-λεμφοκύτταρα, καταλαμβάνοντας τη σχισμοειδή θήκη του HLA όπου προσδένεται το αντιγόνο και αλλάζοντας τη χημεία της και την πεπτιδική εξειδίκευση της σύνδεσης του MHC. Τα πεπτίδια που παρουσιάζονται σε αυτό το πλαίσιο αναγνωρίζονται ως ξένα και αποσπών την απάντηση των T-λεμφοκυττάρων [44]. Η μη τροποποιημένη αβακαβίρη συνδέεται μη ομοιοπολικά στη σχισμοειδή θήκη του HLA-B*57:01 με μεγάλη ειδικότητα, αλλάζοντας το σχήμα και τη χημεία της και με αυτό τον τρόπο αλλάζει το εύρος των πεπτιδίων που συνδέονται στο HLA-B*57:01 [45]. Έχει προταθεί ότι αυτός ο μηχανισμός εμπλέκεται στην επαγόμενη υπερευαισθησία από αβακαβίρη και στα επαγόμενα από καρβαμαζεπίνη SJS και TEN [46].

A.5 Γιατί το δέρμα είναι ο κύριος στόχος για ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων

Είναι ενδιαφέρον ότι το δέρμα είναι ο πιο κοινός στόχος για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, αλλά ο υποκείμενος μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί. Διάφορες υποθέσεις εστιάζουν στο ρόλο των κερατινοκυττάρων. Πρώτος ο Reilly και οι συνεργάτες του αποκάλυψαν ότι τα φυσιολογικά κερατινοκύτταρα της επιδερμίδας, ο κύριος στόχος της ανοσομεσολαβούμενης βλάβης στις δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, έχουν την ικανότητα να ενεργοποιούν τη σουλφαμεθοξαζόλη σε ανοσογονικούς μεταβολίτες και να παρουσιάζουν πεπτίδια μέσω της έκφρασης HLA στην επιφάνεια των κυττάρων [47,48]. Αυτό δίνει έμφαση στο ρόλο των κερατινοκυττάρων στην ανάπτυξη δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών από τη σουλφαμεθοξαζόλη. Παρόλα αυτά, παραμένει να καθοριστεί εάν τα φυσιολογικά κερατινοκύτταρα της επιδερμίδας έχουν την ίδια μεταβολική δυναμική έναντι άλλων φαρμάκων που συνεισφέρουν στις δερματικές αντιδράσεις. Μία άλλη υπόθεση ισχυρίζεται ότι το ο Fas συνδέτης, ο οποίος εκφράζεται από τα κερατινοκύτταρα ασθενών με SJS/TEN, ίσως να αυξάνεται ως απάντηση σε φάρμακα [49]. Επειδή το φάρμακο θα παρουσιαζόταν από συμπλέγματα HLA/πεπτιδίων πριν την αναγνώριση από τα T-λεμφοκύτταρα, η συνύπαρξη ενός φαρμάκου υψηλής συγγένειας για πεπτίδια προερχόμενα από κερατινοκύτταρα είναι μία άλλη θεωρία. Τέτοιες δυνατές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου/πεπτιδίου θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στην ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων.

Άλλοι ερευνητές έχουν εστιάσει στα λεμφοκύτταρα, τα οποία εκφράζουν δείκτες της επιδερμίδας και υποδοχείς χημειοκινών. Αυτό υποστηρίζεται από το γεγονός ότι: τα CD8+ T-λεμφοκύτταρα έχουν βρεθεί σε βλάβες ασθενών με TEN, η απάντηση των T-λεμφοκυττάρων σε φάρμακα γίνεται μέσω των HLA τάξης I [50,51] και τα T-λεμφοκύτταρα εκφράζουν δερματικά αντιγόνα που σχετίζονται με λεμφοκύτταρα [52] και CCR10 (C-C chemokine receptor 10). Επιπλέον, τα κύτταρα που εκφράζουν CCR10 προσελκύονται από τα δερματικά T-λεμφοκύτταρα, τα οποία προσελκύουν χημειοκίνες (CTACK, CCL27), οι οποίες επιλεκτικά εκφράζονται στο δέρμα [53].

Οι δερματικές εκδηλώσεις αποτελούν τις πιο συχνές εκδηλώσεις υπερευαισθησίας στα φάρμακα και περιλαμβάνουν: εξανθήματα, κνίδωση, αγγειοοίδημα, δερματίτιδα εξ' επαφής, σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα, πολλαπλό ερύθημα, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP: acute generalized exanthematous pustulosis), αντιδράσεις σε φάρμακα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), SJS, TEN, δερματική απολέπιση, φωτοευαισθησία, πορφύρα και οζώδες ερύθημα. Διαφορετικά φάρμακα ίσως προκαλούν ταυτόσημα δερματικά συμπτώματα, ενώ από την άλλη πλευρά υπερευαισθησία σε ένα

φάρμακο ίσως να εκδηλωθεί με ποικίλα συμπτώματα και αυτό εξαρτάται από το μηχανισμό της αντίδρασης. Άμεσες αντιδράσεις σε φάρμακα είναι εκείνες οι οποίες αναπτύσσονται μέσα σε μία ώρα από τη λήψη του φαρμάκου και εκδηλώνονται με κνίδωση, αγγειοοίδημα και/ή με αναφυλαξία. Οι επιβραδυνόμενου τύπου αντιδράσεις ίσως εκδηλώνονται με όλες τις άλλες δερματικές εκδηλώσεις που προκαλούνται από φάρμακα. Μαζί με το χρόνο που εκδηλώνονται οι βλάβες, η μορφολογία τους είναι επίσης σημαντική για τη διάγνωση [54].

B. Σοβαρές παθήσεις δέρματος επαγόμενες από φάρμακα (SCARs)

Το δέρμα είτε σαν αποκλειστικός στόχος είτε σαν ένα μέρος πολυστημικών βλαβών, είναι το όργανο το οποίο πιο συχνά εμπλέκεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, οι DISI αποτελούν το 18-20% των ανεπιθύμητων ενεργειών [55,56]. Οι κλινικές εκδηλώσεις των ανεπιθύμητων δερματικών ενεργειών μπορεί να μιμηθούν σχεδόν οποιαδήποτε δερματική ασθένεια. Μόνο κάποιες φορές όπως στην περίπτωση του σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος, οι κλινικές εκδηλώσεις είναι παθογνωμονικές για το φάρμακο. Πιο συχνά, οι βλάβες μπορούν να αποδοθούν σε ένα ευρύ φάσμα αιτιολογικών παραγόντων και η απόδοσή τους σε φάρμακα απαιτεί έναν ισχυρό δείκτη υποψίας. Οι δερματικές εκδηλώσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων ποικίλουν από κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα, τα οποία αποτελούν το 90% αυτών [57], έως κνίδωση/αγγειοοίδημα και SCARs [SJS, TEN, σύνδρομο υπερευαισθησίας (HSS: hypersensitivity syndrome) και οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση], οι οποίες αποτελούν το 2% όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών [6].

B.1 Σύνδρομο Stevens Johnson/ Τοξική επιδερμидική νεκρόλυση (SJS/TEN)

Το SJS (εικόνα 3A) και η TEN (εικόνα 3B) [12] αποτελούν τις πιο σημαντικές SCARs. Είναι σπάνιες βλεννογονοδερματικές ασθένειες επαγόμενες κυρίως αλλά όχι αποκλειστικά από φάρμακα με ποικίλης έκτασης συστηματικά συμπτώματα και κλινική σοβαρότητα. Η επίπτωση του SJS και της TEN εκτιμάται στα 1,2-6 και 0,4-1,2 περιστατικά ανά ένα εκατομμύριο κάθε χρόνο, αντίστοιχα [58]. Οι γυναίκες προσβάλλονται πιο συχνά και η επίπτωση αυξάνεται με την ηλικία [59]. Αν και είναι σπάνιες παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον για τρεις κυρίως λόγους: 1) έχουν υψηλά ποσοστά θνητότητας και νοσηρότητας (1-5% το SJS και 25-30% η TEN) [60, 61], 2) έχουν μεγάλη νέκρωση της επιδερμίδας και 3) αυτές οι πιθανά θανατηφόρες ασθένειες είναι συχνά αποτέλεσμα αλλεργικής αντίδρασης σε φάρμακα. Αν και φλεγμονές όπως από τον ιό του απλού έρπητα (HHV: human herpes virus)

ή το μυκόπλασμα, οι εμβολιασμοί, οι συστηματικές ασθένειες και οι τροφές είχαν ενοχοποιηθεί περιστασιακά για περιπτώσεις του SJS και της TEN, η πλειοψηφία των περιπτώσεων προκαλείται από την έκθεση σε φάρμακα [62-64]. Μέχρι σήμερα πάνω από εκατό φάρμακα έχουν συσχετιστεί με αυτές τις ασθένειες, ανάμεσα στα οποία πιο συχνά οι σουλφοναμίδες (μεθαζολαμίδη, ακεταζολαμίδη), τα αντιεπιληπτικά (φαινοytoΐνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, οξακαρβαμαζεπίνη, λαμοτριγίνη και ζονισαμίδη), τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), οι αναστολείς οξειδίων (αλλοπουρινόλη) και το αντιρετροϊκό φάρμακο: νεβιραπίνη [65,66]. Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος για τους ηλικιωμένους ασθενείς και εκείνους που είναι στη αρχή της θεραπείας. Αν και το σύνδρομο ξεκινά 4-14 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας, τα συμπτώματα εμφανίζονται μέσα σε λίγες εβδομάδες (3-6) από την έναρξή της [67,68]. Μελέτες έχουν δείξει ότι η διαφορετική ανταπόκριση στα φάρμακα εξαρτάται από περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες [60,62]. Σε περίπου 50% των ασθενών με SJS/TEN, η νόσος ξεκινά με μη ειδικά πρόδρομα συμπτώματα όπως πυρετός, δυσφορία, πονοκέφαλος, βήχας, ρινίτιδα, πονόλαιμος, στηθάγχη, αρθραλγίες, μυαλγίες, διάρροια και έμετοι. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να προηγούνται από την εμφάνιση των δερματικών βλαβών από 1-14 ημέρες.

Βλάβες δέρματος και προσβολή άλλων οργάνων:

Στο SJS συμβαίνει αποκόλληση της επιδερμίδας σε ποσοστό μικρότερο από 10% της επιφάνειας του σώματος, στην TEN σε ποσοστό πάνω από 30%, ενώ στο σύνδρομο επικάλυψης SJS/TEN σε 10-30%. Αρχικά οι βλάβες είναι κηλιδώδεις με ασαφή όρια, που έχουν τάση να ενώνονται. Σε μερικές περιπτώσεις οι αρχικές κηλιδώδεις βλάβες εμφανίζονται σαν άτυποι στόχοι με δύο ζώνες, περιμετρικά κηλιδώδεις ερύθημα και στο κέντρο πορφύρα ή πομφόλυγα. Αργότερα συμβαίνει αποκόλληση της επιδερμίδας και υπάρχει θετικό σημείο Nikolski (επηρεασμένες πλαδαρές πομφόλυγες που επεκτείνονται με την εφαρμογή πλάγιας πίεσης). Οι πομφόλυγες σπάνε εύκολα και δημιουργούν εκτεταμένες αιμορραγικές διαβρώσεις. Οι βλάβες είναι ευαίσθητες και επώδυνες, εμφανίζονται αρχικά στον κορμό, στο πρόσωπο και μέσα σε λίγες ημέρες επεκτείνονται και στο υπόλοιπο σώμα. Οι ουλές των βλεννογόνων είναι αρκετά συχνές, υπάρχουν επιπλοκές στο 30% των ασθενών με TEN και οι πιο σοβαρές παρατηρούνται στα μάτια. Οι βλεννογόνοι του στόματος (κυρίως χείλη και παρειές) και των ματιών (κυρίως βολβικός επιπεφυκότας) είναι οι πιο σοβαρά προσβαλλόμενοι βλεννογόνοι. Οι βλάβες εμφανίζονται παράλληλα ή προηγούνται των εξανθημάτων. Οι ασθενείς αναφέρουν πόνο και αίσθημα καύσου των χειλιών, των επιπεφυκότων και των γεννητικών οργάνων. Ακολουθούν ερυθματώδεις, οίδηματώδεις και

χαλαρές πομφόλυγες. Οι φυσαλίδες ρήγνυνται, αφήνοντας εκτεταμένες, αιμορραγικές βλάβες, οι οποίες καλύπτονται από λευκές-γκρι ψευδομεμβράνες που αποτελούνται από ινίδια και νεκρωτικό επιθήλιο. Ο γεννητικός βλεννογόνο παρουσιάζει επώδυνες αιμορραγικές φυσαλίδες ή πυώδεις βλάβες της βάλανου του πέους, του αιδοίου και του κόλπου. Αυτές οι βλάβες μπορεί να οδηγήσουν σε φίμωση στους άνδρες και/ή επίσχεση ούρων και στα δύο φύλα. Από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα μπορεί να επηρεαστεί η ρινική κοιλότητα, η γλώσσα, ο φάρυγγας, ο λάρυγγας, ο οισοφάγος και το βρογχικό δέντρο. Στην πορεία του SJS και της TEN μπορεί να συμβεί ωτίτιδα όπως και προσβολή εσωτερικών οργάνων. Συμπτώματα από το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό σύστημα μπορεί να παρατηρηθούν. Μπορεί να σημειωθούν επίσης: κυτταροπενία (κυρίως αναιμία και λεμφοκυτταροπενία), γαστρίτιδα, ηπατίτιδα, μυοκαρδίτιδα, νεφρίτιδα και πνευμονίτιδα.

Ιστοπαθολογία δέρματος

Παρατηρείται μαζική νέκρωση των κερατινοκυττάρων και της επιδερμίδας με μικρή ή καθόλου φλεγμονώδη διήθηση.

Υποκείμενοι μηχανισμοί

Συμβαίνει κυτταροτοξική αντίδραση, η οποία στοχεύει στην καταστροφή των κερατινοκυττάρων με την έκφραση ξένων αντιγόνων (π.χ σχετιζόμενα με φάρμακα). Το φάρμακο ενεργοποιεί συγκεκριμένα τα CD8+ T-λεμφοκύτταρα, φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (NK: natural killer cells) και φυσικά κυτταροκτόνα T-λεμφοκύτταρα (NKT: natural killer T cells) να εκκρίνουν γκρानολυσίνη, μια κυτταροτοξική πρωτεΐνη, η οποία ενεργοποιεί τον συνδέτη Fas των κερατινοκυττάρων για να συνδεθεί και να ενεργοποιήσει τους 'υποδοχείς θανάτου', οι οποίοι οδηγούν το κύτταρο σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση). Εναλλακτικά το φάρμακο ίσως αλληλεπιδρά με το HLA τάξης I προκαλώντας συσσώρευση των CD8+ T-λεμφοκυττάρων μέσα στις φυσαλίδες της επιδερμίδας, τα οποία απελευθερώνουν περφορίνη και γκρानένζυμα B και προκαλείται θάνατος των κερατινοκυττάρων χωρίς τη μεσολάβηση κυτταρικής επαφής [10, 69-71].

B.2 Αντιδράσεις σε φάρμακα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)/ σύνδρομο υπερευαισθησίας επαγόμενο από φάρμακα (DIHS)/ σύνδρομο υπερευαισθησίας (HSS)

Οι αντιδράσεις σε φάρμακα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, γνωστές και ως σύνδρομο υπερευαισθησίας επαγόμενο από φάρμακα (DIHS: drug induced hypersensitivity

syndrome) ή σύνδρομο υπερευαισθησίας (εικόνα 3Γ), είναι μία άλλη σπάνια, πιθανώς απειλητική για τη ζωή του ασθενούς κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από δερματικές εκδηλώσεις και προσβολή εσωτερικών οργάνων. Η εμφάνιση των συμπτωμάτων είναι μάλλον αργή 1-4 εβδομάδες μετά από τη χορήγηση του υπαίτιου φαρμάκου αν και η επαναχορήγηση του οδηγεί αντιδράσεις μέσα σε ώρες έως ημέρες. Η θνησιμότητα εκτιμάται στο 10% των περιπτώσεων και οφείλεται κυρίως στην ηπατική και νεφρική εμπλοκή. Σε ασθενείς με DRESS, η λευκοκυττάρωση κατά την εμφάνιση της νόσου μπορεί να θεωρηθεί σαν προγνωστικός παράγοντας για παρατεταμένη νοσηλεία [72,73]. Πολλά φάρμακα θεωρούνται οι κύριοι παράγοντες που προκαλούν το DRESS, τα πιο κοινά από τα οποία είναι: η αλλοπουρινόλη, τα αντιεπιληπτικά (καρβαμαζεπίνη, φαινοytoΐνη, λαμοτριγίνη, οξακαρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη), τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα αντιρετροϊκά (αβακαβίρη), οι σουλφοναμίδες (τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη, δαψόνη) η αζαθειοπρίνη και τα αντιβιοτικά (μινοκυκλίνη, βανκομυκίνη και αμοξικιλίνη) [74].

Βλάβες δέρματος και εμπλοκή οργάνων

Το DRESS ξεκινά με κάποια πρόδρομα συμπτώματα όπως κνησμός του δέρματος και πυρετός, ακολουθεί ερυθματώδες, ιλαροειδές εξάνθημα και στη συνέχεια φαρυγγίτιδα, λεμφαδενοπάθεια, έλκη στόματος και συστηματικά συμπτώματα. Τα συστηματικά συμπτώματα περιλαμβάνουν: ηπατικά, αιματολογικά, γαστρεντερικά, νεφρικά, καρδιολογικά και ενδοκρινολογικά. Το ήπαρ είναι το όργανο που προσβάλλεται πιο συχνά. Μέχρι τώρα δεν υπάρχουν επίσημα διαγνωστικά κριτήρια που να είναι αποδεκτά, αλλά στην κλινικά πράξη χρησιμοποιούνται τα κριτήρια Japanese και RegiSCAR. Τα RegiSCAR κριτήρια περιλαμβάνουν: νοσηλεία, πυρετός πάνω από 38° C, οξύ δερματικό εξάνθημα, μεγεθυμένοι λεμφαδένες σε τουλάχιστον δύο σημεία, εμπλοκή ενός τουλάχιστον εσωτερικού οργάνου και αιματολογικές διαταραχές (λεμφοκυττάρωση ή λεμφοπενία, ηωσινοφιλία και θρομβοπενία). [75,76]. Το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα συχνά εμφανίζεται τρεις εβδομάδες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου και τα κλινικά συμπτώματα επιμένουν δύο ή περισσότερες εβδομάδες μετά τη διακοπή του.

Ιστοπαθολογία δέρματος

Η συνύπαρξη τριών προτύπων (εκζεματώδες, δερματίτιδα εξ επαφής, αγγειώδες) είναι αυτή που συναντάται πιο συχνά και υποδηλώνει τη μεγαλύτερη τάση που υπάρχει για αιματολογικές ανωμαλίες και την επανενεργοποίηση του ανθρώπινου ερπητοϊού 6 [77].

Υποκείμενοι μηχανισμοί

Το DRESS έχει συσχετιστεί με συγκεκριμένα HLA αντιγόνα σε κάποιους πληθυσμούς όταν χορηγηθούν συγκεκριμένα φάρμακα. Το HLA-B*58:01 έχει συσχετισθεί με DRESS επαγόμενο από την αλλοπουρινόλη ενώ το HLA-B*57:01 με DRESS επαγόμενο από την αβακαβίρη και από τη φαινυτοΐνη. Το DRESS φαίνεται να είναι πιο συχνό στην Ασία σε σχέση με όλα τα άλλα μέρη του κόσμου [70].

B.3 Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP)

Η οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (εικόνα 3Δ) είναι μία άλλη σπάνια, επαγόμενη από φάρμακα δερματική ασθένεια, η οποία συμβαίνει σε έναν έως πέντε ασθενείς ανά εκατομμύριο κάθε χρόνο και χαρακτηρίζεται αρχικά από ερύθημα ή οίδημα στις δερματικές πτυχές ή το πρόσωπο. Συνήθως αποδίδεται σε φάρμακα: οι αμινοπενικιλίνες είναι η πιο συχνή αιτία της AGEP και αποτελούν την αιτία στο 19% όλων περιπτώσεων, οι οξικάμες (ΜΣΑΦ) στο 3%, η ριφαμπικίνη και οι μακρολίδες (κλινδαμυκίνη) είναι λιγότερο συχνές. Άλλα φάρμακα που προκαλούν AGEP είναι: οι κινολόνες, η καρβαμαζεπίνη και η διλτιαζέμη. Η αλλοπουρινόλη και άλλα φάρμακα που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για SJS/TEN, δεν έχουν σημαντική συσχέτιση με AGEP [78].

Βλάβες δέρματος:

Ερυθματώδεις εξάνθημα με φλυκταίνωση (μη θυλακιώδεις, στείρες φλύκταινες <5mm σε διάμετρο), το οποίο συνοδεύεται από πυρετό και ουδετεροφιλία, αναπτύσσεται μέσα σε 48 ώρες έως 3 εβδομάδες από τη λήψη του φαρμάκου και τυπικά εντοπίζεται στις παρατριμματικές περιοχές και το πρόσωπο. Ηπατική, νεφρική και πνευμονική δυσλειτουργία είναι τα πιο κοινά χαρακτηριστικά σε ασθενείς όπου υπάρχει συστηματική εμπλοκή [79,80]. Στις περισσότερες περιπτώσεις η AGEP είναι αυτοπεριοριζόμενη νόσος. Για τη διάγνωση της ακολουθούν χαρακτηριστικά λαμβάνονται υπόψη: οι φλύκταινες, το ερύθημα, η κατανομή, η απολέπιση στα σημεία των φλύκταινων, η συμμετοχή των βλεννογόνων, η οξεία έναρξη, η υποχώρηση, ο πυρετός (>38°C), η ουδετεροφιλία (>7000/mm³) και η ιστοπαθολογία. Η Ευρωπαϊκή μελέτη των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων (EuroSCAR: European study of severe cutaneous adverse reactions) ανέπτυξε ένα σύστημα ταξινόμησης για τη διάγνωση της AGEP ορίζοντάς την ως δυνατή (1-4 βαθμοί), πιθανή (5-7 βαθμοί) ή σίγουρη (8-12 βαθμοί) [81].

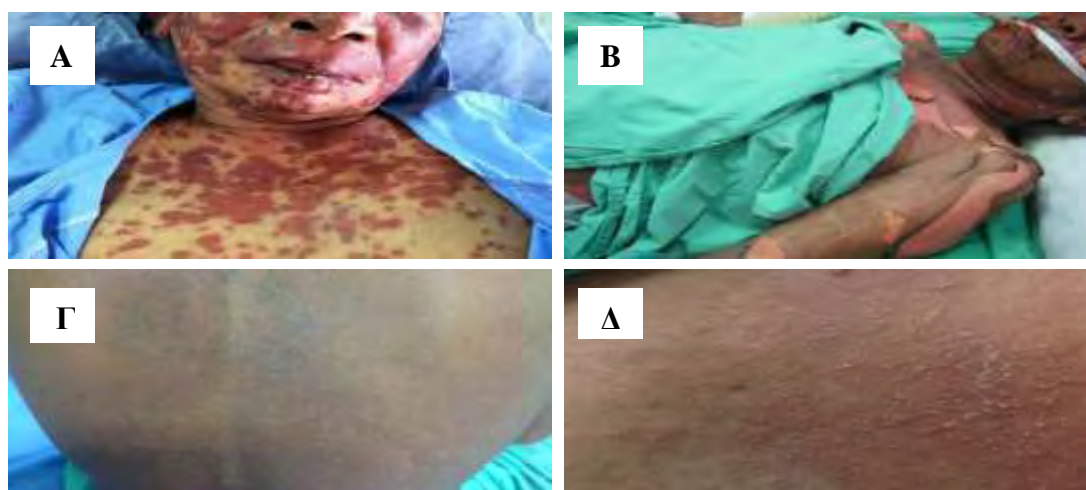
Ιστοπαθολογία δέρματος

Αναδεικνύει ενδοεπιδερμικές φλύκταινες με οίδημα του θηλώδους χορίου και περιαγγειακή διήθηση από ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα.

Υποκείμενοι μηχανισμοί

Επιβραδυνόμενου τύπου IVd αντιδράσεις υπερευαισθησίας, σχετίζονται με CD4+ T-λεμφοκύτταρα, τα οποία εκκρίνουν ιντερλευκίνη 8 και ξεκινούν την ουδετεροφιλική φλεγμονή και το σχηματισμό των φλύκταινων [12].

Η άμεση διάγνωση και η διακοπή του υπαίτιου φαρμάκου είναι καθοριστικής σημασίας για τις SCARs [82]. Ο προσδιορισμός των ασθενών που είναι γενετικά σε κίνδυνο για ανάπτυξή τους είναι ένας από τους στόχους της φαρμακογενωμικής. Πρόσφατα, ο όρος φαρμακοεπαγόμενες βλάβες δέρματος έχει επινοηθεί από το Phenotype Standardization Project που είχε ως στόχο την εναρμόνιση των ορισμών και των διαγνωστικών κριτηρίων των DISI [83]. Αυτή η μελέτη σχετίζεται με μελέτες γενετικής συσχέτισης στις οποίες ο ορισμός του ακριβούς φαινοτύπου είναι κυρίαρχος για να παραχθούν σημαντικοί, κλινικά εφαρμόσιμοι συσχετισμοί. Η περισσότερη γνώση που υπάρχει μέχρι τώρα είναι εστιασμένη στα HLA αντιγόνα και επειδή είναι καθοριστικής σημασίας στην ανοσολογική απάντηση η οποία εμπλέκεται στον μηχανισμό των SCARs και επειδή είναι ιδιαίτερα πολυμορφικά [6,84].



Εικόνα 3. (Α): Stevens Johnson, (Β): Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (Γ): Σύνδρομο υπερευαισθησίας, (Δ): Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση [12].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

1.1 Σοβαρές δερματικές παθήσεις επαγόμενες από αντιεπιληπτικά φάρμακα

Η επιληψία είναι μία από τις πιο κοινές νευρολογικές διαταραχές, επηρεάζει περίπου 50 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως με περίπου 2 εκατομμύρια καινούριες περιπτώσεις κάθε χρόνο. Χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογικές εκφορτίσεις των εγκεφαλικών νευρώνων προκαλώντας επιληπτικές κρίσεις, οι οποίες ποικίλουν σε σοβαρότητα. Ο κύριος σκοπός της θεραπείας των ασθενών με επιληψία είναι η πρόληψη των κρίσεων. Περίπου 70% των ασθενών θα μπορούσαν να απαλλαγούν από τις κρίσεις με αντιεπιληπτικά φάρμακα, ωστόσο στο 25-30% των ασθενών οι επιληπτικές κρίσεις δε μπορούν να ελεγχθούν με τα φάρμακα. Μέχρι τώρα υπάρχουν πάνω από 20 διαφορετικά αντιεπιληπτικά φάρμακα διαθέσιμα στο HB. Παγκοσμίως τα πιο κοινά χρησιμοποιούμενα αντιεπιληπτικά είναι τα προϊόντα βαλπροϊκού, η καρβαμαζεπίνη, η φαινοτοΐνη και η φαινοβαρβιτάλη [85]. Η χορήγησή τους σχετίζεται με διάφορους τύπους αντιδράσεων υπερευαισθησίας [6,86-88], συμπεριλαμβανομένων δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών στο 10% των ασθενών και συμβαίνουν μέσα στους 3 πρώτους μήνες θεραπείας [89,90]. Οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να ποικίλουν από ήπιο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, όπου η διακοπή του φαρμάκου είναι η μόνη απαραίτητη θεραπεία έως DRESS/DIHS ή SJS/TEN [59]. Το επαγόμενο από αντιεπιληπτικά MPE έχει συνολική επίπτωση 2,8% μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά, παρουσιάζοντας υψηλότερο ποσοστό για τη φαινοτοΐνη (5,9%), τη λαμοτριγίνη (4,8%) και την καρβαμαζεπίνη (3,7%). Το SJS και η TEN είναι λιγότερο κοινά [66]. Η καρβαμαζεπίνη σχετίζεται συχνά με SJS/TEN [91], προκαλώντας περίπου το 5-6% των περιπτώσεων στην Ευρώπη [59] και το 25-33% στην Ταϊβάν [92]. Μαζί με άλλα αντιεπιληπτικά η καρβαμαζεπίνη είναι υπεύθυνη για το 1/3 των περιπτώσεων DRESS [93].

1.2 Η παθογένεια των αντιδράσεων υπερευαισθησίας από αντιεπιληπτικά

Παρά την έντονη προσπάθεια, η παθογένεια των αντιδράσεων υπερευαισθησίας δεν είναι πλήρως κατανοητή. Οι αντιδράσεις αυτές είναι ανοσομεσολαβούμενες. Δύο κύριες θεωρίες συνυπάρχουν στο πως ένα φάρμακο ή οι μεταβολίτες του ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα και ξεκινούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας: η υπόθεση του απτενίου και η υπόθεση της φαρμακολογικής αλληλεπίδρασης. Η υπόθεση του απτενίου προτείνει ότι ένα χημικά δραστικό φάρμακο ή οι μεταβολίτες του συνδέονται ομοιοπολικά σε ένα ενδογενές πεπτίδιο, το οποίο στη συνέχεια επεξεργάζεται και παρουσιάζεται μέσω του HLA στα T-λεμφοκύτταρα [94]. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχθεί ότι δε χρειάζονται όλα τα φάρμακα να συνδέονται ομοιοπολικά στο σύμπλεγμα HLA-πεπτιδίου για να προκαλέσουν ανοσολογική αντίδραση. Σύμφωνα με την υπόθεση της φαρμακολογικής αλληλεπίδρασης,

ένα φάρμακο από μόνο του σχηματίζει μια άμεση και αναστρέψιμη αλληλεπίδραση με τους υποδοχείς των T-λεμφοκυττάρων για να τα ενεργοποιήσει. Εφαρμόσιμη στα αντιεπιληπτικά φάρμακα η μη ομοιοπολική παρουσίαση, η οποία οδηγεί στην ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων τεκμηριώθηκε για τη λαμοτριγίνη και την καρβαμαζεπίνη [42]. Τα HLA αλληλόμορφα έχουν συσχετιστεί με τις ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιεπιληπτικών, αλλά μέχρι τώρα, η συσχέτιση μεταξύ του επαγόμενου SJS/TEN από την καρβαμαζεπίνη και του HLA-B*15:02 παραμένει η ισχυρότερη [92,95].

Επιπλέον της εμπλοκής του HLA, κάποιες μελέτες προτείνουν ότι η ανεπάρκεια σε αντιοξειδωτικά ένζυμα [96] ή η επανενεργοποίηση φλεγμονής από τον ιό του απλού έρπητα [97], ίσως παίζει ρόλο στην ανάπτυξη αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Υπάρχουν αποδείξεις που προτείνουν ότι ο ιός του έρπητα ίσως να εμπλέκεται στην παθογένεια της υπερευαισθησίας, με πρόσφατες μελέτες να αναφέρουν ότι η επανενεργοποίηση του HHV-6, HHV-7, Epstein Bar (EBV) ή του κυτταρομεγαλοϊού συμβαίνει 2-3 εβδομάδες πριν την εμφάνιση των εξανθημάτων [98-99]. Πρόσφατα ο Pritchett κ.ά ανέφεραν ότι η επανενεργοποίηση του HHV-6 σχετίζεται με πιο σοβαρή εμπλοκή οργάνων και με παρατεταμένη πορεία της νόσου συγκριτικά με ασθενείς που δεν έχουν επανενεργοποίηση του HHV-6 [99].

1.3 Σοβαρές παθήσεις δέρματος επαγόμενες από την καρβαμαζεπίνη

1.3.1 Καρβαμαζεπίνη

Κλινική χρήση

Θεωρείται το φάρμακο εκλογής για τις μερικές (εστιακές) κρίσεις και χρησιμοποιείται αρχικά στην αντιμετώπιση των γενικευμένων τονικοκλονικών σπασμών, τη νευραλγία τριδύμου και την πρόληψη υποτροπών μανιοκαταθλιπτικής ψύχωσης (διπολικές διαταραχές).

Μηχανισμός δράσης

Είναι δραστική όπως και η φαινυτοΐνη στο πειραματικό πρότυπο των σπασμών του μέγιστου ηλεκτροσόκ. Μελέτες μεμβρανικής διαπερατότητας δείχνουν ότι η καρβαμαζεπίνη αποκλείει τους διαύλους νατρίου σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις και αναστέλλει την υψηλής συχνότητας επαναληπτική πυροδότηση στους νευρώνες υπό καλλιέργεια. Δρα επίσης προσυναπτικά και προκαλεί μείωση της συναπτικής διαβίβασης. Οι εν λόγω ενέργειες ευθύνονται ενδεχομένως για την αντιεπιληπτική δράση της καρβαμαζεπίνης. Μελέτες πρόσδεσης δείχνουν ότι η καρβαμαζεπίνη αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς της αδενοσίνης,

αλλά και η λειτουργική σημασία αυτής της παρατήρησης είναι άγνωστη. Αναστέλλει επίσης, την πρόσληψη και την απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης από τα εγκεφαλικά συναπτοσώματα, αλλά δεν επηρεάζει την πρόσδεση του GABA σε πειράματα με εγκεφαλικές τομές. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η μετασυναπτική δράση του GABA μπορεί να ενισχυθεί από την καρβαμαζεπίνη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Υπνηλία, κόπωση, μυϊκή υποτονία, ζάλη, διαταραχή στη συνέργεια των κινήσεων, κώμα και καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας. Σε νήπια, υπερέκκριση σιέλου και λιγότερο βρογχικών εκκρίσεων. Παράδοση αντίδραση υπό μορφή επιθετικότητας και ευερεθιστότητας. Οι συνηθέστερες δοσοεξαρτώμενες παρενέργειες, είναι η διπλωπία και η αταξία. Η διπλωπία παρουσιάζεται αρχικά και μπορεί να διαρκέσει λιγότερο από 1 ώρα, κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης ώρας της ημέρας. Αλλαγή της διηρημένης ημερήσιας δοσολογίας συνήθως αποκαθιστά το ενόχλημα αυτό. Η υπονατριαιμία και η κατακράτηση υγρών έχουν περιστασιακά εμφανιστεί και μπορεί να είναι δοσοεξαρτώμενες. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η απλαστική αναιμία και ακοκκιοκυττάρωση. Η συνηθέστερη αντίδραση ιδιοσυγκρασίας είναι ένα ερυθματώδες δερματικό εξάνθημα [100].

1.3.2 Ο υποκείμενος μηχανισμός στο επαγόμενο από καρβαμαζεπίνη SJS/TEN.

Η καρβαμαζεπίνη είναι η πιο κοινή αιτία εμφάνισης SJS/TEN σε Ασιατικές χώρες. Χρησιμοποιώντας την ισχυρή προδιάθεση που σχετίζει το HLA με SJS/TEN, διερεύνησαν το ρόλο των κυτταροτοξικών μορίων και του TCR σε αυτό το μηχανισμό. Τα κυτταροτοξικά μόρια στα κοκκία είναι υπεύθυνα για το SJS/TEN, αλλά ο ακριβής μηχανισμός και τα συγκεκριμένα μόρια που προκαλούν SJS/TEN δεν έχουν διευκρινιστεί. Τα NK και τα CTLs (CTLs: cytotoxic T-lymphocytes) μπορούν να απελευθερώσουν αυτά τα κυτταροτοξικά μόρια εναντίον των κυττάρων που έχουν προσβληθεί από ιούς ή εναντίον των μετασχηματισμένων κυττάρων. Στην πορεία του SJS/TEN τα μόρια αυτά είναι επίσης ικανά να καταστρέψουν τους ιστούς μέσω της επαγωγής του θανάτου των κερατινοκυττάρων. Αυτά τα κυτταροτοξικά μόρια αποθηκεύονται στα κυτταροπλασματικά κοκκία με κυτταροτοξικούς μεσολαβητές διαφορετικών μορφών κυτταρικού θανάτου. Προηγούμενες μελέτες πρότειναν ότι ο κυτταρικός θάνατος στο SJS/TEN επάγεται από τη σηματοδότηση των κασπασών μέσω της περφορίνης/θρυμματινών (granzyme) ή μέσω του μονοπατιού του FasL (Fas ligand) που

εκφράζουν τα CLTs και του υποδοχέα Fas που εκφράζεται σε διάφορα κύτταρα στόχους [101]. Ωστόσο, αυτές οι πρωτεΐνες δείχτηκε σε επιπλέον μελέτες ότι δεν είναι ειδικές για το SJS/TEN. Άρα, σε αυτή τη μελέτη είχαν ως στόχο να προσδιορίσουν με μικροσυστοιχίες τους μεσολαβητές βασισμένοι στις διαφορές της έκφρασης των γονιδίων. Πρώτον, βρήκαν ότι το υγρό και τα κύτταρα των φυσαλίδων από βλάβες του δέρματος ασθενών με SJS/TEN ήταν κυτταροτοξικά και αποτελούνταν κυρίως από CTLs και NK. Επιπλέον η απόπτωση των κερατινοκυττάρων που συνοδεύεται από υποεπιδερμικές φυσαλίδες, οι οποίες χαρακτηρίζουν το SJS/TEN, αποδείχτηκε ότι οφείλεται στην έκκριση γκρानολυσίνης από τα CD8⁺ T-λεμφοκύτταρα, τα NK και τα NKT (natural killer T cells, είναι ένας πληθυσμός T-λεμφοκυττάρων, τα οποία εκφράζουν τον TCR και τα οποία μοιράζονται τα τυπικά χαρακτηριστικά των NK κυττάρων, όπως η έκφραση του CD56) των βλαβών του δέρματος. Αυτό το ενδιαφέρον εύρημα υποστηρίζεται και από τα δεδομένα της έκφρασης των γονιδίων που δείχνουν ότι η γκρानολυσίνη είναι το κυτταροτοξικό μόριο που εκφράζεται περισσότερο. Τα δεδομένα της έκφρασης των γονιδίων επιβεβαιώθηκαν με ποσοτική PCR (polymerase chain reaction) και ανοσοϊστοχημεία. Για να αποκλείσουν άλλες πιθανότητες, έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις της γκρानολυσίνης στο υγρό των φυσαλίδων ήταν 2-4 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις των άλλων πρωτεϊνών που σχετίζονται με την απόπτωση, συμπεριλαμβανομένων της περφορίνης, της θρυμματίνης B και του διαλυτού Fas συνδέτη. Επιπλέον, η μείωση της γκρानολυσίνης μείωσε την κυτταροτοξικότητα των κυττάρων. Για να αποδείξουν το ρόλο της γκρानολυσίνης *in vivo*, έκαναν μία ένεση γκρानολυσίνης στο δέρμα ποντικών και δείχτηκε ότι καταλήγει σε χαρακτηριστικά που μιμούνται αυτά του SJS/TEN. Αυτά τα ευρήματα αποδεικνύουν ότι η εκκρινόμενη γκρानολυσίνη είναι ένα μόριο κλειδί, το οποίο είναι υπεύθυνο για τον πιο διαδεδομένο θάνατο των κερατινοκυττάρων στο SJS/TEN και δίνουν έμφαση σε ένα μηχανισμό κυτταροτοξικότητας διαμεσολαβούμενο από CLT ή NK κύτταρα, ο οποίος δεν απαιτεί άμεση κυτταρική επαφή.

Επίσης χρησιμοποίησαν αυτό το μοντέλο για να προσδιορίσουν άλλους υπεύθυνους παράγοντες για το SJS και TEN. Διαθέσιμα δεδομένα προτείνουν ότι το SJS και η TEN είναι ανοσομεσολαβούμενα, περιλαμβάνοντας παρουσίαση του φαρμάκου μέσω του HLA, η οποία οδηγεί σε κλωνικό πολλαπλασιασμό και ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά για το ρόλο των TCR στην ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων, δηλαδή πόσο ποικίλοι είναι οι TCR που χρησιμοποιούνται και αν τα T-λεμφοκύτταρα που έχουν περιοριστεί στη χρήση του TCR μέσω του οποίου αναγνωρίζουν το τροποποιημένο φάρμακο επιλέγονται κατά τη διάρκεια της πορείας της ανάπτυξης της υπερευαισθησίας στα φάρμακα. Σε αυτό το μοντέλο απέδειξαν την περιορισμένη και κοινή χρήση των TCR από τα

CD8⁺ T-λεμφοκύτταρα στην ανάπτυξη σοβαρής υπερευαισθησίας και προσδιόρισαν συγκεκριμένους τύπους κλώνων που μοιράζονται μεταξύ ασθενών με SJS επαγόμενο από καρβαμαζεπίνη. Αυτά τα αποτελέσματα παρέχουν μια εύλογη χρήση των κλώνων των TCR σε ασθενείς που έχουν προδιάθεση να αναπτύξουν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα φάρμακα καθώς και ένα πιθανό θεραπευτικό στόχο για το SJS/TEN. Τα ευρήματα αυτά καταλήγουν στο ότι ο μοριακός δείκτης της αναγνώρισης του TCR από το σύμπλεγμα φάρμακο/HLA-B*15:02 είναι ένας καθοριστικός παράγοντας για το SJS επαγόμενο από καρβαμαζεπίνη [102,103]. Άλλες μελέτες προσδιόρισαν ένα επικρατή κλώνο TCR, Vβ-11-ISGSY από το 84% των ασθενών με επαγόμενο από καρβαμαζεπίνη SJS/TEN. Αυτός ο TCR βρέθηκε μόνο στο 14% υγιών controls που δεν είχαν λάβει καρβαμαζεπίνη και ήταν απών στους ανθεκτικούς στην καρβαμαζεπίνη ασθενείς. Επιπλέον, T-λεμφοκύτταρα από ασθενείς που δεν είχαν λάβει καρβαμαζεπίνη, θετικούς για HLA-B*15:02 και Vβ-11-ISGSY αποκτούσαν ένα κυτταροτοξικό φαινότυπο μετά την έκθεση σε καρβαμαζεπίνη σε κυτταροκαλλιέργεια όπου είχε προστεθεί αντίσωμα ειδικό για τον Vβ-11-ISGSY. Αυτές οι μελέτες ήταν οι πρώτες που προσδιόρισαν την ταυτόχρονη εμπλοκή και ενός συγκεκριμένου HLA αλληλομόρφου και ενός TCR στην παθογένεια των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Ωστόσο, η δομική βάση αυτού του συσχετισμού δεν έχει πλήρως χαρακτηριστεί. Έτσι η επόμενη ερώτηση είναι εάν και πως τα CD8⁺ T-λεμφοκύτταρα, τα NK και τα NKT απευθείας ή όχι ενεργοποιούνται από το σύμπλεγμα HLA-B/CBZ/πεπτίδιο που παρουσιάζεται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα [102].

1.3.3 Η γενετική βάση των επαγόμενων από την καρβαμαζεπίνη SCARs

1.3.3.1 Επαγόμενο από καρβαμαζεπίνη SJS/TEN και HLA-B*15:02

Διάφορες μελέτες έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ του επαγόμενου από καρβαμαζεπίνη SJS/TEN και των αλληλομόρφων HLA σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Ο Chung κ.ά ήταν οι πρώτοι που προσδιόρισαν τη συσχέτιση μεταξύ καρβαμαζεπίνης SJS/TEN και HLA, συγκεκριμένα το HLA-B*15:02 σε Κινέζους Χαν ασθενείς από την Ταϊβάν, με 100% ευαισθησία και 97% ειδικότητα. Σε αυτή τη μελέτη 100% (44/44) των ασθενών με SJS/TEN επαγόμενο από καρβαμαζεπίνη ήταν φορείς του HLA-B*15:02, ενώ μόνο 3% (3/101) των ανθεκτικών ασθενών στην καρβαμαζεπίνη ήταν φορείς. Επίσης δε βρέθηκαν συσχετισμοί με πολυμορφισμούς του κυτοχρώματος P450 [92]. Μία επόμενη μελέτη τους επιβεβαίωσε αυτή τη συσχέτιση στους Χαν Κινέζους και έδειξε ότι η γενετική προδιάθεση για επαγόμενες από καρβαμαζεπίνη δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες ειδική για

συγκεκριμένο φαινότυπο [95]. Μεταγενέστερες μελέτες επιβεβαίωσαν αυτή τη συσχέτιση μεταξύ άλλων νοτιανατολικών Ασιατικών πληθυσμών συμπεριλαμβανομένων των: Ταϊλανδών [104-106], Μαλαισιανών [107-108] και Ινδιάνων Χίντου [109] ασθενών, όπου το HLA-B*15:02 αλληλόμορφο είναι συχνό (συχνότητα φορέων >1%). Ο σχετικός κίνδυνος του SJS/TEN για το HLA-B15:02 αυξάνεται 220 φορές στους Μαλαισιανούς, 115 φορές στους Κινέζους Χαν, 60 φορές στους Ταϊλανδούς και 25 φορές στους Κορεάτες. Σε αντίθεση, αυτή η συσχέτιση δεν ανιχνεύτηκε σε κάποιους άλλους Ασιατικούς πληθυσμούς, όπως Ιάπωνες [110-115] και Κορεάτες [116] αλλά ούτε και σε Ευρωπαίους [30,117] όπου το HLA-B*15:02 είναι σπάνιο, με συχνότητα φορέων κάτω από 1%. Επομένως η συσχέτιση μεταξύ του HLA-B*15:02 και του επαγόμενου SJS/TEN από καρβαμαζεπίνη σχετίζεται με την εθνικότητα και η διαφορά αυτή μπορεί να σχετίζεται με την επίπτωση του HLA-B*15:02 (υψηλότερη στη νοτιανατολική Ασία και εξαιρετικά χαμηλή ή καθόλου στη βορειοανατολική Ασία). Επιπλέον, το HLA-B*15:02 δε σχετίζεται με όλους τους τύπους των DISI από καρβαμαζεπίνη, αλλά με συγκεκριμένους φαινοτύπους, όπως για παράδειγμα Ασιάτες που φέρουν το HLA-B*15:02 δε σχετίζονται ούτε με MPE ούτε με DHIS/DRESS [92,95]. Μία πρόσφατη μελέτη αποκάλυψε ότι οι ασθενείς με πάνω από 5% της επιφάνειας του σώματος αποκόλληση της επιδερμίδας έχουν την ισχυρότερη συσχέτιση (100%) με το HLA-B*15:02 [18].

Αυτές οι μελέτες πρότειναν ότι το HLA-B*15:02 δεν είναι ένας παγκόσμιος δείκτης για το επαγόμενο από καρβαμαζεπίνη SJS/TEN (παρατηρούνταν μόνο στους πληθυσμούς της νοτιανατολικής Ασίας) και ότι η εθνικότητα θα μπορούσε να παίζει ρόλο. Ωστόσο, με δεδομένο τις σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή συνέπειες του SJS/TEN και τη συσχέτισή του με το HLA-B*15:02, ο FDA (Food and Drug Administration) των ΗΠΙ συνέστησε από το Δεκέμβριο του 2007 γενετικό έλεγχο σε ασθενείς με Ασιατική καταγωγή πριν από την έναρξη της θεραπείας με καρβαμαζεπίνη. Συστήνει επίσης να αποφεύγεται η φαινοτοΐνη και το προφάρμακό της φωσφαινοτοΐνη σαν εναλλακτική θεραπεία της καρβαμαζεπίνης σε φορείς του HLA-B*15:02 [118]. Από το 2010 στην Ταϊβάν, το κόστος για το γενετικό έλεγχο πριν την έναρξη της θεραπείας με καρβαμαζεπίνη καλύπτεται από την Εθνική Ασφάλεια Υγείας και μετά την εφαρμογή του γενετικού ελέγχου δεν έχουν καταγραφεί περιπτώσεις SJS/TEN επαγόμενων από την καρβαμαζεπίνη. Αυτό αποδείχτηκε κλινικά από 23 νοσοκομεία και ήταν σημαντικό, επειδή κατά προσέγγιση αναμένονταν 8 περιστατικά σύμφωνα με την εκτιμώμενη μέχρι τότε επίπτωση: 0,23% για το επαγόμενο από καρβαμαζεπίνη SJS/TEN [119]. Ο Locharernknul κ.α απέδειξαν ότι το χαμηλότερο κόστος για έλεγχο (27\$ ή 1,000 Baht ανά τεστ) είναι χαμηλότερο από το κόστος της θεραπείας του

SJS σε Ταϊλανδούς ασθενείς [120]. Πρόσφατα ο Tiamako κ.α σύγκριναν το κόστος της θεραπείας του επαγόμενου από καρβαμαζεπίνη SJS/TEN με το γενετικό έλεγχο πριν από τη θεραπεία σε Ταϊλανδούς ασθενείς και απέδειξαν ότι με το γενετικό έλεγχο εξοικονομούσαν 98,549.94 baht ανά 100 περιστατικά. Ο Natioanal Helath Securuty Office (NHSO) εφαρμόζει ένα πρόγραμμα ελέγχου για το HLA-B*15:02 σε Ταϊλανδούς για να εκριζώσει το επαγόμενο από καρβαμαζεπίνη και οξυκαρβαμαζεπίνη SJS/TEN, όπου συνταγογραφούνται για πολλές ενδείξεις [121].

Άλλα αλληλόμορφα του HLA σχετίζονται με το επαγόμενο από καρβαμαζεπίνη SJS/TEN. Το HLA-B*15:02 ανήκει στον ορότυπο HLA B75 όπως και άλλα αλληλόμορφα αυτού προκαλούν SJS/TEN, όπως το HLA-B*15:08 στους Ινδιάνους [95], το HLA-B*15:11 στους Κορεάτες [116], Ιάπωνες [113] και Κινέζους Χαν [122] και το HLA-B*15:18 σε Ιάπωνες [112].

1.3.3.2 SCARs επαγόμενες από καρβαμαζεπίνη και HLA-A*31:01

Εκτός από τα μέλη του HLA-B75, το HLA-A*31:01 σχετίζεται με σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες επαγόμενες από καρβαμαζεπίνη [111]. Σε αντίθεση με το HLA-B*15:02, το οποίο σχετίζεται με συγκεκριμένο φαινότυπο: SJS/TEN, το HLA-A*31:01 σχετίζεται με όλους τους φαινοτύπους των δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών που επάγονται από καρβαμαζεπίνη συμπεριλαμβανομένων των SJS/TEN, DIHS/HSS/DRESS και MPE σε διαφορετικούς πληθυσμούς όπως Καυκάσιους (συχνότητα του HLA-A*31:01:2-5%, η παρουσία του αυξάνει τον κίνδυνο από 5% σε 26% και η απουσία του μειώνει τον κίνδυνο από 5% σε 3,8%) [123] και Ιάπωνες [110], Κινέζους Χαν [95] και Κορεάτες (συχνότητα του αλληλομόρφου στο γενικό πληθυσμό 10,3%, συχνότητα του αλληλομόρφου σε ασθενείς με SCARs από καρβαμαζεπίνη: 54,2%) [116]. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση επιβεβαίωσε ότι στους Ευρωπαίους και τους Χαν Κινέζους το HLA-A*31:01 σχετίζεται με DRESS αλλά όχι με SJS/TEN. Η παρουσία του HLA-A*31:01 έχει ευαισθησία 70% και ειδικότητα 96% σαν προβλεπτικός δείκτης του DRESS από καρβαμαζεπίνη σε Ευρωπαίους και για τους Κινέζους έχει ευαισθησία 50% και ειδικότητα 96%. Αυτά τα δεδομένα προτείνουν ότι το HLA-A*31:01 θα μπορούσε να είναι ένας προβλεπτικός δείκτης για DRESS αλλά όχι για SJS/TEN σε αυτούς τους πληθυσμούς [124]. Παρά τη γενετική προδιάθεση, οι περισσότεροι φορείς του HLA-B*15:02 και του HLA-A*31:01 είναι ανθεκτικοί δείχνοντας ξανά την πολυπαραγοντική ευαισθησία στις DISI που επάγονται από καρβαμαζεπίνη [1].

1.4 Σοβαρές δερματικές παθήσεις επαγόμενες από φαινοτόπη

1.4.1 Φαινοτοΐνη

Κλινική χρήση

Χρησιμοποιείται για τις εστιακές (μερικές) κρίσεις και τις γενικευμένες τονικοκλονικές. Πρόληψη και θεραπεία των σπασμών που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια ή μετά από νευροχειρουργικές επεμβάσεις κρανίου.

Μηχανισμός δράσης

Αποκλείει τους τασσεοεξαρτώμενους διαύλους νατρίου συνδεδεμένη στο δίαυλο εκλεκτικά κατά την ανενεργό φάση και επιβραδύνοντας το ρυθμό αποκατάστασής τους. Με αυτό τον τρόπο, οι εκπολωμένοι και συχνά πυροδοτούμενοι νευρώνες είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στον αποκλεισμό. Σε πολύ υψηλότερες συγκεντρώσεις μπορεί να αποκλείσει τους τασσεοεξαρτώμενους διαύλους ασβεστίου και να επηρεάσει την απελευθέρωση μονοαμινεργικών νευροδιαβιβαστών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Νυσταγμός, διπλωπία, αταξία και καταστολή (παρουσιάζεται μετά από αρκετά υψηλά επίπεδα). Η υπερπλασία των ούλων και η υπερτρίχωση είναι συχνές. Η μακροχρόνια χρήση σε μερικούς ασθενείς σχετίζεται με τραχύτητα των χαρακτηριστικών του προσώπου και ήπια περιφερική νευροπάθεια. Επίσης σχετίζεται με μεγαλοβλαστική αναιμία, γιατί το φάρμακο παρεμβαίνει στο μεταβολισμό της βιταμίνης B12. Ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις, όπως ερυθματώδη εξανθήματα 1 έως 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, σπανιότερα αποφολιδωτική δερματίτιδα ή πολύμορφο ερύθημα. Μυελοτοξικότητα: λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία και θρομβοπενία [100].

1.4.2 Η γενετική βάση των επαγόμενων από τη φαινοτοΐνη δερματικών παθήσεων

Στους Κινέζους Χαν, ο Hung κ.α βρήκαν μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ των HLA-B*15:02, HLA-B*13:01, Cw*08:01, DRB1*16:02 και του επαγόμενου από φαινοτοΐνη SJS/TEN ($p = 0.0128-0.0281$; OR: 3.0–4.3). Το Cw*08:01 είναι εντός των ίδιων απλοτύπων του HLA-B*15:02, επομένως η συσχέτισή του μπορεί να εξηγηθεί με ανισορροπία σύνδεσης. Οι συσχετισμοί του HLA-B*13:01 και του DRB1*16:02 αν και στατιστικά σημαντικοί πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερα δείγματα [66,125]. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι το HLA-B*15:02 σχετίζεται με το επαγόμενο από φαινοτοΐνη SJS/TEN και σε Ταϊλανδούς,

αλλά όχι με MPE επαγόμενο από φαινοτοΐνη [105]. Σε μία άλλη case control μελέτη, το HLA-B*15:02 σχετίζεται με SJS/TEN επαγόμενο από φαινοτοΐνη σε ασθενείς από την Ταϊβάν αν και η συσχέτιση είναι λιγότερο ισχυρή σε σχέση με αυτή με την καρβαμαζεπίνη [66]. Η μόνη μελέτη που έγινε σε Ευρωπαίους για την υπερευαισθησία από φαινοτοΐνη και τη συσχέτιση με τα αλληλόμορφα του HLA ήταν αυτή του McCormack, η οποία δεν έδειξε συσχέτιση με το HLA-A*31:01. Ούτε το HLA-A*31:01 ούτε κάποιος άλλος γενετικός δείκτης προέβλεπε τις επαγόμενες από φαινοτοΐνη αλλά ούτε και από λαμοτριγίνη δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σαν προβλεπτικός δείκτης το HLA-A*31:01 φαίνεται να είναι ειδικό για τις επαγόμενες από καρβαμαζεπίνη δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες [126]. Μία μελέτη σάρωσης του γονιδιώματος σε ασθενείς από Ταϊβάν, Ιαπωνία και Μαλαισία (61 ασθενείς με SJS/TEN, 44 με DRESS, 78 με MPE, 130 ανθεκτικά στη φαινοτοΐνη controls και 3655 control) στην οποία ακολούθησε και σάρωση του γονιδίου του ενζύμου CYP2C9, το οποίο εμπλέκεται στο μεταβολισμό της φαινοτοΐνης, έδειξε ότι η φαινοτοΐνη επάγει SCARs: SJS/TEN και DRESS σε φορείς του αλληλομόρφου CYP2C9*3. Η φαινοτοΐνη μεταβολίζεται στον ανενεργό μεταβολίτη της από το ένζυμο CYP2C9 και παραλλαγές αυτού σχετίζονται με μειωμένη κάθαρσή της στον υπό μελέτη πληθυσμό [40].

1.5 Σοβαρές δερματικές παθήσεις επαγόμενες από λαμοτριγίνη

1.5.1 Λαμοτριγίνη

Κλινική χρήση

Χρησιμοποιείται στην επιληψία ως μονοθεραπεία σε ενήλικες και παιδιά >12 ετών με απλές και σύνθετες εστιακές κρίσεις, δευτερογενώς γενικευόμενες και γενικευμένες τονικοκλονικές ή ως συμπληρωματική θεραπεία σε ενήλικες και παιδιά πάνω από 2 ετών με απλές και σύνθετες εστιακές κρίσεις, δευτερογενώς γενικευόμενες τονικοκλονικές κρίσεις. Θεραπεία συντήρησης της διπολικής διαταραχής μόνο σε ενήλικες, για να επιβραδύνει την εμφάνιση καταθλιπτικής φάσης, σε ασθενείς που λαμβάνουν τη συνήθη αγωγή για οξεία επεισόδια διαταραχών της διάθεσης.

Μηχανισμός δράσης

Καταστέλλει την παρατεταμένη ταχεία πυροδότηση των νευρώνων και προκαλεί αναστολή των διαύλων νατρίου. Αυτή η δράση εξηγεί ενδεχομένως την αποτελεσματικότητα στην εστιακή επιληψία. Είναι πιθανόν να έχει και άλλο μηχανισμό δράσης, ο οποίος να ευθύνεται

για την αποτελεσματικότητά της τους ιδιοπαθείς γενικευμένους σπασμούς της παιδικής ηλικίας και μπορεί να συνδέεται και με τους ταυτοεξαρτώμενους διαύλους ασβεστίου.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συνηθέστερη είναι το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα που συχνά συνοδεύεται με πυρετό, γριπώδες σύνδρομο, λεμφαδενοπάθεια, λευκοπενία, θρομβοπενία και διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας. Επίσης SJS, διπλωπία, θάμβος όρασης, ζάλη, υπνηλία, κεφαλαλγία και αρθραλγία [100].

1.5.2 Η γενετική βάση του SJS/TEN από λαμοτριγίνη

Ελάχιστες μελέτες έδειξαν συσχέτιση μεταξύ επαγόμενου SJS/TEN από λαμοτριγίνη και HLA-B*15:02 σε Κινέζους Χαν [127,128]. Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι το HLA-B*15:02 είναι ένα αλληλόμορφο που αυξάνει τον κίνδυνο σε Ασιατικές χώρες για SJS/TEN επαγόμενο από αντιεπιληπτικά, πιθανώς μέσω της αναγνώρισης του ίδιου αντιγόνου, αν και η συσχέτιση αυτή είναι ισχυρότερη για την καρβαμαζεπίνη. Στην Ευρώπη όπου η συχνότητα του HLA-B*15:02 είναι χαμηλή, δύο μελέτες έδειξαν ασθενή συσχέτιση SJS/TEN με άλλα αλληλόμορφα: ο Lonjou έδειξε μικρή συσχέτιση με το HLA-B*38 σε μικρό αριθμό ατόμων [129] και ο Kazeem κ.α έδειξαν μόνο μικρή επίπτωση των HLA-B*58:01, A*68:01, Cw*07:18, DQB1*06:09 και DRB1*13:01. Δε βρέθηκε ένα μόνο HLA που να σχετίζεται με SCARs επαγόμενες από λαμοτριγίνη. Αυτά τα δεδομένα έδειξαν ότι η συνεισφορά αυτών των αλληλομόρφων χρειάζεται να επιβεβαιωθεί σε μεγαλύτερα, ανεξάρτητα δείγματα για να επιβεβαιωθεί αν αυτά τα HLA που έχουν προσδιοριστεί σχετίζονται πραγματικά με τις επαγόμενες από λαμοτριγίνη SCARs [130].

1.6 Σοβαρές δερματικές παθήσεις επαγόμενες από φαινοβαρβιτάλη

1.6.1 Φαινοβαρβιτάλη

Κλινική χρήση

Τονικοκλονικές γενικευμένες και εστιακές κρίσεις.

Μηχανισμός δράσης

Ο ακριβής μηχανισμός είναι άγνωστος, αλλά η ενίσχυση της ανασταλτικής και η άμβλυνση της διεγερτικής, ενδεχομένως συμβάλλουν. Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι η φαινοβαρβιτάλη μπορεί εκλεκτικά να καταστέλλει τους ανώμαλους νευρώνες αναστέλλοντας

την επέκταση και περιορίζοντας την πυροδότηση από την εστία. Καταστέλλει την υψηλής συχνότητας επαναληπτική πυροδότηση στους νευρώνες σε καλλιέργεια αποκλείοντας διαύλους Na, αλλά μόνο σε υψηλές συγκεντρώσεις. Συνδέεται με μία αλλοστερική ρυθμιστική θέση επί του GABA-βενζοδιαζεπινικού υποδοχέα και ενισχύει τον GABA, αυξάνοντας το χρόνο διάνοιξης των διαύλων χλωρίου. Αποκλείει επίσης τη διεγερτική δράση του γλουταμινικού.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δοσοεξαρτώμενες: ζάλη και υπνηλία, ιδίως τις πρώτες μέρες. Σε ένα ποσοστό παιδιών ευερεθιστότητα και υπερκινητικότητα. Μείωση του φυλλικού οξέος με ή χωρίς μεγαλοβλαστική αναιμία. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (σπάνιες): ερύθημα, SJS, ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, ίκτερος. Επίδραση στο έμβρυο: σπάνια λυκόστομα, λαγόχειλος και αιμορραγική διάθεση [100].

1.6.2 Η γενετική βάση των επαγόμενων δερματικών επιπλοκών από τη φαινοβαρβιτάλη

Μεταξύ του HLA-B*15:02 και των DISI από φαινοβαρβιτάλη δε βρέθηκε συσχέτιση, αλλά βρέθηκε συσχέτιση σε παιδιά από την Ταϊλάνδη που έφεραν το CYP2C19*2 και είχαν λάβει φαινοβαρβιτάλη. Τα παιδιά αυτά είχαν 4,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν SCARs, συμπεριλαμβανομένου και του SJS σε σχέση με ανθεκτικά στο φάρμακο control. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι το ένζυμο CYP2C19*2 εμπλέκεται στο μεταβολισμό της φαινοβαρβιτάλης. Οι ασθενείς που έφεραν το CYP2C19*2 αλληλόμορφο είχαν πολύ χαμηλότερη ικανότητα να οξειδώνουν τα αντιεπιληπτικά, συμπεριλαμβανομένης και της φαινοβαρβιτάλης, το οποίο μπορεί να καταλήξει πιθανά σε υψηλότερη συγκέντρωση στο πλάσμα του φαρμάκου οδηγώντας σε ανεπιθύμητες ενέργειες [131]. Επομένως, οι παραλλαγές στο γονίδιο ίσως οδηγούν σε αύξηση ή μείωση της δραστηριότητας του ενζύμου με αποτέλεσμα αύξηση του μεταβολίτη του φαρμάκου, ο οποίος λειτουργεί σαν ανοσογόνο και ξεκινά την ανοσολογική απάντηση [132].

1.7 Διασταυρούμενες αντιδράσεις των αντιεπιληπτικών φαρμάκων

Διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ των αντιεπιληπτικών παρατηρούνταν κλινικά για αρκετές δεκαετίες. Σε μία αναδρομική μελέτη από ιατρικές καταγραφές ο Alvestad και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι 1 στους 5 ασθενείς που παρουσίασαν εξάνθημα από την

έκθεση σε ένα από τα: καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, οξυκαρβαμαζεπίνη ή λαμοτριγίνη, ανέπτυσαν εξάνθημα και μετά την έκθεση σε ένα άλλο από τα φάρμακα αυτά. Ωστόσο, υπάρχουν διαφορές στις διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ των αντιεπιληπτικών, οι οποίες ίσως να καθορίζονται από κληρονομούμενους ανοσολογικούς παράγοντες όπως η χημική δομή του μητρικού φαρμάκου των μεταβολιτών του [133]. Σε Κινέζους εμφανίζεται κίνδυνος για διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ: καρβαμαζεπίνης- φαινυτοΐνης, οξυκαρβαμαζεπίνης-λαμοτριγίνης και λαμοτριγίνης-καρβαμαζεπίνης [134]. Ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά μπορεί εν μέρει να εξηγηθεί από την υπόθεση του απτενίου [135]. Η καρβαμαζεπίνη, η φαινυτοΐνη και η φαινοβαρβιτάλη μεταβολίζονται από το CYP450 σε οξείδια, τα οποία ίσως συνδέονται ομοιοπολικά με κυτταρικά μακρομόρια προκαλώντας βλάβες στο κύτταρο ή ξεκινώντας ανοσολογική απάντηση. Σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε αντιεπιληπτικά έχουν βρεθεί στο περιφερικό αίμα T-λεμφοκύτταρα ειδικά για το φάρμακο. Ωστόσο, η υπόθεση του απτενίου έχει αμφισβητηθεί από μελέτες που αποδεικνύουν ότι το μητρικό φάρμακο από μόνο του μπορεί να διεγείρει τα T-λεμφοκύτταρα χωρίς ενεργοποίηση κάποιου μεταβολίτη [136]. Οι μελέτες για τη λαμοτριγίνη είναι αντιφατικές. Αν και η λαμοτριγίνη περιορίζεται κυρίως μέσω γλυκουρονιδίων έχει προταθεί ότι ένα μικρό μεταβολικό μονοπάτι οδηγεί στο σχηματισμό οξειδίων, τα οποία ίσως επάγουν εξανθήματα [137]. Η ομοιότητα στη δομή των αντιεπιληπτικών είναι σημαντική, ωστόσο φάρμακα που έχουν διαφορετικές δομές και χημικές ιδιότητες εμπλέκονται στις διασταυρούμενες αντιδράσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

2.1 Σοβαρές παθήσεις δέρματος επαγόμενες από την αλλοπουρινόλη

2.1.1 Αλλοπουρινόλη

Η αλλοπουρινόλη αναστέλλει την ξανθινοξειδάση, το ένζυμο που καταλύει τη μετατροπή της υποξανθίνης σε ξανθίνη και τελικά σε ουρικό οξύ. Συνταγογραφείται για κοινές καταστάσεις, όπως η υπερουριχαιμία και η αρθρίτιδα και σε καρκινοπαθείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία και βρίσκονται σε κίνδυνο για σύνδρομο λύσης όγκου. Η αλλοπουρινόλη σχετίζεται με ανοσομεσολαβούμενες DISI, οι οποίες ποικίλουν από απλά δερματικά εξανθήματα (το MPE έχει επίπτωση 2-3%) έως SCARs όπως DRESS/DIHS και SJS/TEN, οι οποίες εκτιμώνται στο 0,1-0,4% των θεραπευόμενων ασθενών με θνησιμότητα μέχρι 25% [138]. Κατά προσέγγιση 1-5% των ασθενών θα αναπτύξουν HSS ή SJS/TEN μετά τη θεραπεία με αλλοπουρινόλη [139]. Στην Ευρώπη, είναι το κύριο φάρμακο που προκαλεί SJS/TEN, ξεπερνώντας την καρβαμαζεπίνη και τη φαινυτοΐνη [140]. Στη ΝΑ Ασία, είναι το δεύτερο πιο κοινό φάρμακο (μετά την καρβαμαζεπίνη) που προκαλεί SJS/TEN [141].

Κλινική χρήση

Αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς υπερουριχαιμίας και πρόληψη των εξ αυτής επιπλοκών (ουρική αρθρίτιδα, νεφρολιθίαση, νεφρική ανεπάρκεια), πρόληψη υπερουριχαιμίας ως συνέπεια κυτταροστατικής θεραπείας.

Μηχανισμός δράσης

Η αλλοπουρινόλη είναι ανάλογο της πουρίνης. Μειώνει την παραγωγή ουρικού οξέος, αναστέλλοντας ανταγωνιστικά τα δύο τελευταία στάδια της βιοσύνθεσης του ουρικού οξέος, τα οποία καταλύονται από την ξανθινο-οξειδάση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, κυρίως δερματικά εξανθήματα, είναι οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες παρουσιάζονται στο 3% των ασθενών. Οι αντιδράσεις μπορούν να παρουσιαστούν ακόμη και μετά από μήνες ή χρόνια συνεχούς χορήγησης. Οξείες κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας μπορούν να παρουσιαστούν πιο συχνά κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας. Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ναυτία και διάρροιας είναι συχνές [100].

2.1.2 Ο μηχανισμός παθογένειας των αντιδράσεων υπερευαισθησίας από την αλλοπουρινόλη

Σε αντίθεση με την αβακαβίρη και την καρβαμαζεπίνη, οι οποίες οδηγούν στην ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων και η αλλοπουρινόλη και ο μεταβολίτης της, οξυπουρινόλη έχει δείχτει ότι συνεισφέρουν στην παθογένεια των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών από αλλοπουρινόλη. In vitro μελέτες έχουν αποδείξει ότι T-λεμφοκύτταρα που έχουν απομονωθεί από HLA-B*58:01 θετικούς ασθενείς που δεν έχουν λάβει αλλοπουρινόλη και από ασθενείς με ιστορικό ανοσομεσολαβούμενων αντιδράσεων από αλλοπουρινόλη, γρήγορα πολλαπλασιάζονται και ενεργοποιούνται μετά την έκθεση σε αλλοπουρινόλη ή οξυπουρινόλη. Αυτή η απάντηση συμβαίνει μέσα σε δευτερόλεπτα από την έκθεση στο φάρμακο, δεν εξαρτάται από την επεξεργασία του αντιγόνου ή την παρουσίαση του αντιγόνου από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και καταργείται αν απομακρυνθεί το φάρμακο από τα κύτταρα. Αυτό προτείνει ότι η αλληλεπίδραση φαρμάκου-πεπτιδίου-HLA δεν είναι ομοιοπολικός δεσμός και συμβαίνει εφόσον το πεπτίδιο που συνδέεται στο HLA εκφραστεί στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Ενώ η πλειοψηφία της επαγόμενης από την οξυπουρινόλη ενεργοποίησης T-λεμφοκυττάρων είχε δείχτει ότι περιορίζεται στο HLA-B*58:01, η απάντηση των T-λεμφοκυττάρων στην αλλοπουρινόλη συμβαίνει με πολλά HLA τάξης I αλληλόμορφα. Αυτή η μελέτη έδειξε επίσης πολυκλωνική T ενεργοποίηση και στην αλλοπουρινόλη και την οξυπουρινόλη. Αυτά τα ευρήματα ίσως να εξηγηθούν από μία τροποποιημένη εκδοχή της φαρμακολογικής αλληλεπίδρασης στην οποία ένα ενδογενές πεπτίδιο συνδέεται στην επιφάνεια του HLA και ελλιπώς αποσυνδέεται από τη σχισμοειδή θήκη για να επιτρέψει στην αλλοπουρινόλη ή την οξυπουρινόλη να δεσμευτεί σε μία περιοχή της σχισμοειδούς θήκης. Αυτή τότε αλλάζει τη διαμόρφωση του συνδεδεμένου πεπτιδίου για να δημιουργήσει ένα αντιγόνο που αναγνωρίζεται από τα T-λεμφοκύτταρα για να πυροδοτήσει την ανοσολογική απάντηση [142,143]. Η χαμηλή θετική προβλεπτική αξία του HLA-B*58:01 σαν προβλεπτικό δείκτη των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών από αλλοπουρινόλη προτείνει ότι άλλοι παράγοντες πιθανόν συνεισφέρουν στην παθογένειά τους [143]. Είναι γνωστό ότι η αυξημένη συγκέντρωση της οξυπουρινόλης του ορού είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ανοσομεσολαβούμενες από αλλοπουρινόλη ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της από του στόματος χορηγούμενης αλλοπουρινόλης είναι μόνο 1-2 ώρες ενώ της οξυπουρινόλης είναι 15 ώρες σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και μεγαλύτερος σε νεφρική ανεπάρκεια. Και η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και οι αυξημένες συγκεντρώσεις της οξυπουρινόλης και

της γκρανολυσίνης έχει δείχτει ότι σχετίζονται με τη σοβαρότητα και τη θνησιμότητα στα επαγόμενα από αλλοπουρινόλη SJS/TEN/DRESS, αποδεικνύοντας ότι εξαρτώνται από τη δόση του φαρμάκου [142].

2.1.3 Η γενετική βάση των επαγόμενων από την αλλοπουρινόλη σοβαρών παθήσεων δέρματος

2.1.3.1 Συσχέτιση μεταξύ του HLA-B*58:01 και των επαγόμενων από αλλοπουρινόλη SCARs

Το 2005 ο Hung κ.α προσδιόρισαν για πρώτη φορά μία δυνατή συσχέτιση μεταξύ του HLA-B*58:01 και των επαγόμενων από αλλοπουρινόλη αντιδράσεων υπερευαισθησίας, όπως το SJS/TEN ή DIHS/DRESS, σε Χαν Κινέζους που ζούσαν στην Ταϊβάν (OR:580, $P=4,7*10^{-24}$). Βρήκαν ότι το HLA-B*58:01 υπήρχε και στους 51 (100%) ασθενείς με SCARs συγκριτικά με: 20 από τους 135 (15%) ανθεκτικούς στην αλλοπουρινόλη ασθενείς και 19 από τους 93 (20%) controls ($P<10^{-6}$, OR=580). Το HLA-B*58:01 μεταξύ των Ασιατικών πληθυσμών βρίσκεται πιο συχνά στους Κινέζους Χαν (13,3-20,4%), ακολουθούν οι Κορεάτες (12,2%) και τέλος οι Ταϊλανδοί (8,1%) [144]. Η συσχέτιση μεταξύ του HLA-B*58:01 και του επαγόμενου SJS/TEN από αλλοπουρινόλη επιβεβαιώθηκε και σε ασθενείς από την Ταϊλάνδη (OR=348,3 $P=1,6*10^{-13}$), όπου το HLA-B*58:01 είναι συχνό και υποστηρίζει την ιδέα ότι αυτή η συσχέτιση ίσως να μπορεί να γενικευτεί στην ΝΑ Ασία [145]. Στην Κορέα, ο Kang κ.ά ανέφεραν ότι 92% των ασθενών με SCARs επαγόμενες από αλλοπουρινόλη ήταν φορείς του HLA-B*58:01 ενώ μόνο 10,5% των ανθεκτικών στην αλλοπουρινόλη ήταν φορείς [146]. Η συσχέτιση του HLA-B*58:01 με επαγόμενο από αλλοπουρινόλη SJS /TEN παρατηρήθηκε και σε μία μελέτη Ευρωπαίων ($P<10^{-6}$, OR=80). Οι φορείς του HLA-B*58:01 ήταν 55% στους 27 Ευρωπαίους ασθενείς. Ένας από τους λόγους για τη χαμηλότερη συχνότητα φορέων φαίνεται να είναι η χαμηλότερη συχνότητα του HLA-B*58:01 (1-6%) στους Ευρωπαίους σε σχέση με τη ΝΑ Ασία [129]. Στους Ιάπωνες, η συχνότητα του HLA-B*58:01 είναι <1%. Σε μία άλλη μελέτη βρέθηκε ότι 4 στους 10 Ιάπωνες ασθενείς (40%) με επαγόμενο από αλλοπουρινόλη SJS/TEN έφεραν το HLA-B*58:01, βρέθηκε μία μέτρια αλλά στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($P<10^{-4}$, OR=~40) [114]. Αυτές οι μελέτες έδειξαν επίσης ότι ένα μέρος των φορέων του HLA-B*58:01 που έπαιρναν αλλοπουρινόλη δεν ανέπτυξαν SCARs. Επομένως, το HLA-B*58:01 είναι ένας κύριος παράγοντας για DISI, δεν είναι απαραίτητο ούτε επαρκές για να τις αναπτύξουν οι ασθενείς που παίρνουν αλλοπουρινόλη. Άλλοι παράγοντες θα μπορούσαν να συνεισφέρουν

στην ανάπτυξη αντιδράσεων υπερευαισθησίας, όπως η δόση της αλλοπουρινόλης, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδών, αμικικιλίνης ή αμοξικιλίνης [138].

2.1.3.2 SNPs που σχετίζονται με τις επαγόμενες από αλλοπουρινόλη δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μία μελέτη σάρωσης του γονιδιώματος που έγινε σε Ιάπωνες που θεραπεύονταν με αλλοπουρινόλη έδειξε ότι SNPs (single-nucleotide polymorphism: μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί, αντικατάσταση της μίας εκ των δύο βάσεων σε μία θέση στο γονιδίωμα) σε γονίδια που βρίσκονται στο 6p21, τα οποία βρίσκονται σε ανισορροπία σύνδεσης με το HLA-B*58:01 εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση με SJS/TEN. Το rs9263726 στο γονίδιο PSORS1C1 βρίσκεται σε απόλυτη ανισορροπία σύνδεσης με το HLA-B*58:01. Επομένως το rs9263726 θα μπορούσε να είναι ένας εναλλακτικός βιοδείκτης για το HLA-B*58:01 σε Ιάπωνες ασθενείς καθώς το κόστος ανίχνευσης του SNP είναι φθηνότερο από αυτό του HLA [147]. Σε μία άλλη μελέτη σάρωσης του γονιδιώματος σε Ευρωπαίους δε βρήκαν SNPs σε ανισορροπία σύνδεσης με το HLA-B*58:01, αν και πολλά SNPs στο χρωμόσωμα 6 ήταν στατιστικά σημαντικά και σχετίζονταν με SJS/TEN σε μία ετερογενή ομάδα ασθενών που λάμβαναν πολλούς παράγοντες. Η συσχέτιση όμως φάνηκε ισχυρότερη σε αυτούς που λάμβαναν αλλοπουρινόλη [129,148].

2.1.4 Γενετικοί βιοδείκτες για να εμποδιστούν οι SCARs από αλλοπουρινόλη

Δεδομένης της υψηλής επίπτωσης και της ισχυρής συσχέτισης του HLA-B*58:01 με το επαγόμενο SJS/TEN από αλλοπουρινόλη στους Κινέζους Χαν, το τμήμα υγείας της Ταϊβάν έχει αναθεωρήσει τις οδηγίες του φαρμάκου για να συμπεριλάβει πληροφορίες για το σχετιζόμενο με το HLA-B*58:01 κίνδυνο ανάπτυξης SJS/TEN και συστήνει έλεγχο για το HLA-B*58:01 πριν από τη χορήγηση αλλοπουρινόλης σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει αλλοπουρινόλη. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium προτείνουν ότι η αλλοπουρινόλη δεν πρέπει να συνταγογραφείται σε ασθενείς που είναι θετικοί για το HLA-B*58:01 και ότι στους ασθενείς που είναι αρνητικοί δεν αποκλείεται η πιθανότητα να αναπτύξουν SCARs, ιδιαίτερα σε Ευρωπαίους. Δε γίνεται σύσταση για το ποιοι ασθενείς θα πρέπει να κάνουν γενετικό έλεγχο, αλλά παρέχουν πληροφορίες για το τι πρέπει να γίνει αν υπάρξουν τέτοια αποτελέσματα [138]. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2012 του Αμερικανικού Κολλεγίου της ρευματολογίας για την

αντιμετώπιση της αρθρίτιδας συστήνουν γενετικό έλεγχο για το HLA-B*58:01 σε Ασιατικούς υποπληθυσμούς όπου η συχνότητα του αλληλομόρφου είναι αυξημένη [149].

2.2 Σοβαρές παθήσεις δέρματος επαγόμενες από αντιρετροϊκά

2.2.1 Αβακαβίρη

Η αβακαβίρη είναι ένας νουκλεοσιδικός αναστολέας της αντίστροφης μεταγραφάσης του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV: human immunodeficiency virus) και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του ιού σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Το 5-8% των ασθενών αναπτύσσουν το σύνδρομο υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη (HSS), το οποίο διαφέρει από το DRESS που προκαλείται από άλλα φάρμακα καθώς εμφανίζεται κατά μέσο όρο 9 ημέρες από την πρώτη δόση. Σε αντίθεση με το DRESS που σχετίζεται με άλλα φάρμακα, η ηωσινοφιλία και η ηπατίτιδα δεν είναι κοινά σε ασθενείς με HSS από αβακαβίρη. Τα συμπτώματα του HSS από αβακαβίρη δεν είναι ειδικά και περιλαμβάνουν πυρετό, αδιαθεσία, γαστρεντερικά συμπτώματα και εμπλοκή εσωτερικών οργάνων. Τα εξανθήματα τείνουν να είναι ήπια έως μέτρια, συμβαίνουν στο 70% των ασθενών με HSS στην αβακαβίρη, εμφανίζονται αργά στην πορεία της ασθένειας και υποχωρούν πλήρως σε 3 ημέρες από τη διακοπή του φαρμάκου [150,151].

Κλινική χρήση

Επίκτητη ανοσοανεπάρκεια από τον HIV σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά.

Μηχανισμός δράσης

Δρα μέσω συναγωνιστικής αναστολής της αντίστροφης μεταγραφάσης του HIV-1 και μπορεί να ενσωματωθεί εντός της αυξανόμενης ιϊκής DNA αλύσου και να προκαλέσει τη διακοπή της ανάπτυξής της. Απαιτεί κυτταροπλασματική ενεργοποίηση με φωσφορυλίωση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, περιστασιακά θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί στο 2-5% των ασθενών. Τα συμπτώματα, τα οποία εμφανίζονται εντός των πρώτων 6 εβδομάδων θεραπείας, εμπλέκουν πολλαπλά οργανικά συστήματα και περιλαμβάνουν: πυρετό, ρίγος, γαστρεντερικά ενοχλήματα, δερματικό εξάνθημα (κηλιδοβλατιδώδες ή κνιδωτικό), δύσπνοια, βήχα, υπόταση, οίδημα, λεμφαδενοπάθεια, μυαλγίες, αρθραλγίες, λεμφοπενία, αύξηση ηπατικών ενζύμων, φωσφοκινάσης της κρεατινίνης, και κρεατινίνης. Αν και το σύνδρομο

τείνει να υποχωρήσει αμέσως μετά τη διακοπή του φαρμάκου, ωστόσο η επαναχορήγηση αβακαβίρης οδηγεί σε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων εντός ωρών και μπορεί να είναι θανατηφόρα [100].

2.2.1.1 Ο μηχανισμός παθογένειας των αντιδράσεων υπερευαισθησίας από την αβακαβίρη

Δεδομένα για να υποστηρίξουν την υπόθεση του αλλαγμένου εύρους πεπτιδίων των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, προέκυψαν από το χαρακτηρισμό των αντιδράσεων υπερευαισθησίας που σχετίζονται με την αβακαβίρη. Ex vivo μελέτες έχουν δείξει ότι CD8+ T-λεμφοκύτταρα από ασθενείς με HSS από αβακαβίρη, ενεργοποιούνται μετά τη διέγερση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (εκφράζουν HLA-B*57:01) από την έκθεση στην αβακαβίρη [151-153]. Επιπλέον, T-λεμφοκύτταρα από ασθενείς που δεν έχουν πάρει αβακαβίρη HLA-B*57:01 θετικούς, έχει δείχτεί ότι πολλαπλασιάζονται και ενεργοποιούνται σε απάντηση στην έκθεση σε αβακαβίρη σε 14 ημέρες σε κυτταροκαλλιέργεια [154]. Μελέτες δείχνουν ότι αυτά τα T-λεμφοκύτταρα προέρχονται και από κύτταρα μνήμης και από πληθυσμούς T-λεμφοκυττάρων που δεν έχουν έρθει σε επαφή με το αντιγόνο και δεν απαιτούν συνδिएγερτικά σήματα ή CD4+ T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα [154,155]. Ο Adem κ.ά. απέδειξαν ότι ένα υποσύνολο από τους κλώνους των ενεργοποιημένων από την αβακαβίρη T-λεμφοκυττάρων που προέρχονται από HLA-B*57:01 θετικούς ασθενείς που δεν έχουν λάβει αβακαβίρη, αντιδρούν με ενδογενή πεπτίδια που παρουσιάζονται με το HLA-B*58:01. Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι οι καινούργιοι επίτοποι που επάγονται από την αβακαβίρη μπορούν να διεγείρουν διασταυρούμενα T-λεμφοκύτταρα in vitro. Ωστόσο, δεν είναι ξεκάθαρο πως αυτά τα ευρήματα μπορεί να ευθύνονται για την παθογένεια του HSS από αβακαβίρη in vivo [154]. Μελέτες οπτικοποίησης της μοριακής σύνθεσης του μοντέλου του αλλαγμένου εύρους των πεπτιδίων απέδειξαν μία ανεξάρτητη από το μεταβολισμό, άμεση, μη ομοιοπολική και δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση της αβακαβίρης με τα αμινοξέα της σχισμοειδούς θήκης του HLA-B*57:01. Επιπλέον, περίπου 20-45% των πεπτιδίων από θεραπευόμενα με αβακαβίρη HLA-B*57:01 αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα ήταν διαφορετικά από εκείνα που δεν είχαν θεραπευτεί με αβακαβίρη, απεικονίζοντας μία μεγάλη αλλαγή στο εύρος των πεπτιδίων που συνδέονται στο HLA-B*57:01 υπό την παρουσία της αβακαβίρης [156].

2.2.1.2 Η γενετική βάση του επαγόμενου από αβακαβίρη HSS

Η γενετική προδιάθεση για το HSS στην αβακαβίρη είχε υποπτευθεί για πρώτη φορά μετά από την παρατήρηση οικογενούς επίπτωσης και εμφάνισης στις πρώτες 6 εβδομάδες θεραπείας μόνο σε κάποιους ασθενείς και εκείνοι που δεν εμφάνιζαν HSS σε αυτό το διάστημα ήταν ικανοί να ανεχτούν για μεγάλο διάστημα τη θεραπεία [157]. Το 2002 μία μελέτη φάσης IV έδειξε ότι το HSS από αβακαβίρη ήταν λιγότερο συχνό σε Αφρικανούς και Ασιάτες συγκριτικά με τους Καυκάσιους [157,158]. Αργότερα περιγράφηκε από δύο ξεχωριστές ομάδες μία ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του HLA τάξης I:HLA-B*57:01 και του HSS από αβακαβίρη [158,159]. Το HLA-B*57:01 είναι πιο συχνό στους Ευρωπαίους (5-8%) από ότι στους Αφρικανούς-Αμερικανούς (2,4%) και ακόμα λιγότερο σε άλλες εθνικότητες [160]. Πολλές μελέτες συμπεριλαμβανομένης και μίας μεταανάλυσης έχουν επιβεβαιώσει ότι το HLA-B*57:01 σχετίζεται με το HSS από αβακαβίρη σε πολλές εθνικότητες όπως λευκούς, μαύρους και Ισπανούς [161]. Επιπλέον, μία διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη απέδειξε ότι μέχρι και στο 7% των ασθενών γίνονταν κλινικά διάγνωση για HSS στην αβακαβίρη. Προκειμένου να μειωθεί η υπερδιάγνωση εφαρμόστηκε έλεγχος με επιδερμидικές δοκιμασίες (patch test) σε κλινικές δοκιμές. Η PREDICT-1 (Prospective Randomized Evaluation of DNA Screening in a clinical Trial), μία πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη αξιολόγησε 1956 ασθενείς, από τους οποίους 84% Καυκάσιοι, οι οποίοι είτε έκαναν γενετικό έλεγχο πριν την έναρξη της θεραπείας και αποκλείστηκαν από αυτή οι φορείς του HLA-B*57:01, είτε τους χορηγήθηκε αβακαβίρη και έγινε αναδρομικά γενετικός έλεγχος. Έξι εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας έγινε σύγκριση της επίπτωσης του HSS στις 2 ομάδες. Η επίπτωσή του ήταν χαμηλότερη στην πρώτη ομάδα (3,4%) σε σχέση με τη δεύτερη (ομάδα ελέγχου:7,8%). Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν επίσης το patch test με την αβακαβίρη για να προσδιορίσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας οι οποίες ήταν ανοσολογικά επιβεβαιωμένες. Από την 1^η ομάδα κανένας ασθενής δεν ήταν θετικός στο patch test, δηλαδή κανένα ανοσολογικά επιβεβαιωμένο HSS δε συνέβη, ενώ στη 2^η 1/3 των ασθενών ήταν θετικοί. Η ευαισθησία του HLA-B*57:01 ήταν 100%, η ειδικότητα 96,9%, η θετική προβλεπτική αξία 47,9% και η αρνητική προβλεπτική αξία 100%. Αυτή η μελέτη υποστηρίζει την ευρεία κλινική χρησιμότητά του HLA-B*57:01 σαν ένα γενετικό δείκτη για να εμποδιστεί το HSS από αβακαβίρη [31]. Η μελέτη SHAPE (Study of Hypersensitivity to Abacavir and Pharmacogenetic Evaluation) μία case control μελέτη, η οποία συμπεριέλαβε και λευκούς και μαύρους ασθενείς στις ΗΠ, έδειξε ότι 100% των Αφρικανών και Καυκάσιων με θετικό patch test με ιστορικό HSS από αβακαβίρη ήταν

φορείς του HLA-B*57:01, προτείνοντας την προβλεπτική αξία του HLA-B*57:01 για τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη σε διάφορες εθνικότητες [162]. Και οι δύο μελέτες παρέχουν ισχυρές αποδείξεις για την αξία του HLA-B*57:01 για να εμποδιστεί το HSS από αβακαβίρη. Ωστόσο, το 45% των ασθενών που έφεραν το HLA-B*57:01 δεν ανέπτυξαν το σύνδρομο. Επομένως, είναι πιθανόν ότι το HLA-B*57:01 είναι απαραίτητο αλλά όχι επαρκές για την εμφάνιση του HSS από αβακαβίρη και άλλοι παράγοντες, γενετικοί και μη γενετικοί ίσως συνεισφέρουν στην παθογένεια του συνδρόμου [31].

2.2.1.3 Γενετικοί βιοδείκτες για να εμποδιστεί το HSS από αβακαβίρη

Ένα συγκεκριμένο πρόγραμμα για τον έλεγχο για HLA-B*57:01 έχει επικυρωθεί και χορηγείται από το Asia-Pacific Histocompatibility and Immunogenetics Association [163]. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του FDA (Food and Drug Administration) των ΗΠ συνιστούν έλεγχο για το HLA-B*57:01 πριν τη χορήγηση της αβακαβίρης και έχουν οδηγήσει στη μείωση και της επίπτωσης του HSS από αβακαβίρη και του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης [164].

2.2.2 Νεβιραπίνη

Η νεβιραπίνη είναι ένας μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της αντίστροφης μεταγραφάσης, ο οποίος χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της μόλυνσης από HIV-1. Στο 15-20% των θεραπευόμενων με νεβιραπίνη ασθενών, η νεβιραπίνη προκαλεί DISI, οι οποίες ποικίλουν από ήπιο διάχυτο MPE και/ή SCARs, συμπεριλαμβανομένου του SJS/TEN [165] στο 0,3% των ασθενών και DRESS στο 5%, το οποίο σχετίζεται με πυρετό, εξάνθημα και ηπατίτιδα [166]. Οι περισσότερες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμβαίνουν μέσα σε 12-21 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας, εμφανίζονται πιο γρήγορα και είναι πιο σοβαρές αν το φάρμακο ξαναχορηγηθεί [167].

Κλινική χρήση

Προχωρημένη ή προοδευτική επίκτητη ανοσοανεπάρκεια από τον ιό HIV σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα

Μηχανισμός δράσης

Συνδέεται άμεσα σε μία θέση στην ιϊκή αντίστροφη μεταγραφάση με αποτέλεσμα την αναβολή της δραστηριότητας των RNA και RNA εξαρτώμενης DNA πολυμεράσης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ναυτία, έμετοι, κοιλιακά άλγη, υπνηλία, πονοκέφαλος, μυϊκή κόπωση. Κνησμός, εξάνθημα και ενίοτε SJS και TEN. Κατά την έναρξη της θεραπείας, συνιστάται τιτλοποίηση της δόσης στο μισό σε διάστημα 14 ημερών. Αύξηση των ηπατικών ενζύμων και ηπατίτιδα [100].

2.2.2.1 Η γενετική βάση των SCARs από νεβιραπίνη

Ένας συνδυασμός μεταβολικών και ανοσολογικών μονοπατιών ίσως συμμετέχουν στην ανάπτυξη των διαφορετικών φαινοτύπων σε διάφορες εθνικότητες. Ο απλότυπος HLA-DRB1*0101 σχετίζεται με ηπατικές και δερματικές παρενέργειες στους Καυκάσιους [168]. Οι επαγόμενες από νεβιραπίνη DISI σχετίζονται με το HLA-Cw*04 και το HLA-B*3505 στους Κινέζους Χαν [169] και στους Ταϊλανδούς αντίστοιχα. Επειδή στην Ταϊλάνδη το HLA-B*3505 βρίσκεται σε συχνότητα <1% αποδόθηκε ισχυρή συσχέτιση [170]. Ασθενείς από τη Σαρδηνία που φέρουν τα: HLA-Cw8 και HLA-B*1402 είναι πιο επιρρεπείς στο να αναπτύξουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας από νεβιραπίνη [171]. Το HLA-Cw8 σε Ιάπωνες ασθενείς σχετίζεται με αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη νεβιραπίνη (συχνότητα του HLA-Cw8 σε Ιάπωνες: 13%, η συχνότητα των φορέων του αλληλομόρφου ήταν 42% στους ασθενείς με αντιδράσεις υπερευαισθησίας από νεβιραπίνη, 10% στους ανθεκτικούς στη νεβιραπίνη και 9-14% στο γενικό πληθυσμό) [172]. Μία ισχυρή συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ του HLA-C*04:01 και αντιδράσεων υπερευαισθησίας από νεβιραπίνη σε ασθενείς από το Μαλάουι και ο υψηλότερος κίνδυνος βρέθηκε για SJS/TEN [173]. Η νεβιραπίνη μεταβολίζεται κυρίως από τα ένζυμα του CYP450 (CYP3A4 και CYP2B6 στους κύριους μεταβολίτες της 2-υδροξυνεβιραπίνη και 3-υδροξυνεβιραπίνη αντίστοιχα, με μία μικρή συνεισφορά του CYP3A5) και δεδομένα προτείνουν ότι πολυμορφισμοί σε γονίδια που κωδικοποιούν αυτά τα ένζυμα σχετίζονται με σημαντική απώλεια λειτουργίας, υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και δερματικές παρενέργειες. Το CYP2B6 είναι το κύριο ισοένζυμο που εμπλέκεται στο μονοπάτι της 8-υδροξυλίωσης και σχετίζεται με αυξημένες συγκεντρώσεις νεβιραπίνης στο πλάσμα [174]. Στους Αφρικανούς-Αμερικανούς φορείς του HLA-Cw*04, το CYP2B6 516G>T αλληλόμορφο, είναι ένας δείκτης αργού μεταβολισμού, που καταλήγει σε μείωση της έκφρασης και της δραστηριότητας του CYP2B6, συνεισφέροντας σε προδιάθεση για δερματικές παρενέργειες. Μία μεγάλη μελέτη σε ασθενείς από το Μαλάουι και την Ουγκάντα έδειξε συσχέτιση μεταξύ του SJS/TEN από νεβιραπίνη και του πολυμορφισμού c.983T>C (ο πολυμορφισμός είναι μη συνώνυμος, κωδικοποιεί μία ισολευκίνη σε θρεονίνη στο κωδικόνιο 328 στο εξόνιο 7) του CYP2B6

[175]. Επειδή το CYP2B6 εκφράζεται στα κερατινοκύτταρα είχαν υποθέσει ότι η αυξημένη συγκέντρωση της νεβιραπίνης που σχετίζεται με το C αλληλόμορφο ίσως συνεισφέρει στην ανάπτυξη του SJS/TEN [168].

2.3 Σοβαρές παθήσεις δέρματος επαγόμενες από ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος

2.3.1 Σουλφοναμίδες

Κλινική χρήση

Σπάνια χρησιμοποιούνται ως μεμονωμένα φάρμακα. Παλαιότερα, φάρμακα εκλογής για λοιμώξεις, όπως η πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci*, η τοξοπλάσμωση, η νοκαρδίωση. Μπορεί να είναι χρήσιμες για ουρολοιμώξεις που οφείλονται σε ευαίσθητους οργανισμούς.

Μηχανισμός δράσης

Το φυλλικό οξύ συντίθεται από p-αμινοβενζοϊκό οξύ (PABA), πεπτιδίνη και γλουταμινικό. Όλες οι σουλφοναμίδες είναι συνθετικά ανάλογα του PABA. Εξαιτίας της δομικής ομοιότητας με το PABA, συναγωνίζονται με το υπόστρωμα αυτό για το ένζυμο διυδροπτεροϊκή συνθετάση, εμποδίζοντας έτσι τη σύνθεση του βακτηριακού φυλλικού οξέος και το σχηματισμό της μορφής του που δρα ως συνένζυμο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως εξανθήματα, αγγειοίδημα, SJS/TEN(<1%). Πυρετός, φωτοευαισθησία, στοματίτιδα, επιπεφυκίτιδα, αρθρίτιδα. Διαταραχές του ουροποιητικού: κρυσταλλουρία, αιματουρία ακόμα και απόφραξη. Αιμολυτική αναιμία, κοκκιοκυτταροπενία, θρομβοκυτταροπενία. Χορηγούμενες στο τέλος της κύησης, αυξάνουν τον κίνδυνο πυρηνικού ίκτερου στα νεογνά [100].

2.3.2 Η γενετική βάση του επαγόμενου από σουλφοναμίδες SJS/TEN

Σε αντίθεση με τα άλλα φάρμακα, υπάρχουν λίγες μελέτες όσον αφορά στη γενετική προδιάθεση του επαγόμενου από σουλφοναμίδες SJS/TEN, πιθανόν λόγω της ανακάλυψης νέων φαρμάκων. Ωστόσο, η πλειοψηφία των μελετών έχουν δείξει ισχυρή συσχέτιση με τα αλληλόμορφα του HLA και συγκεκριμένα με το HLA-B*59. Η πρώτη φορά που βρέθηκε συσχέτιση ήταν το 1997 σε Ιάπωνες ασθενείς [176] και στη συνέχεια επιβεβαιώθηκε και στους Κορεάτες [177]. Σε μία πολυκεντρική Ευρωπαϊκή μελέτη, μία σημαντική συσχέτιση

παρατηρήθηκε μεταξύ του HLA-B*38 και του επαγόμενου από σουλφοναμίδες SJS/TEN, ωστόσο ο γενετικός έλεγχος δεν ανέδειξε συσχέτιση με υποομάδες του HLA-B*38 [129].

2.4 Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες επαγόμενες από φάρμακα κατά της λέπρας

2.4.1 Δαψόνη

Η δαψόνη είναι αντιμικροβιακό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λέπρας και της πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii*. Έχει επίσης αντιφλεγμονώδη δράση και χρησιμοποιείται σε πολλές δερματολογικές ασθένειες. Το σύνδρομο υπερευαισθησίας στη δαψόνη HSS (πιθανόν μία μορφή DRESS), είναι μία πολυσυστημική αντίδραση υπερευαισθησίας με πυρετό, εξάνθημα, λεμφαδενοπάθεια και ηπατίτιδα. Έχει επίπτωση 1,4% και θνησιμότητα 9,9% [178].

Κλινική χρήση

Είναι βακτηριοστατικό για το μυκοβακτηρίδιο της λέπρας, όμως έχουν εμφανιστεί ανθεκτικά στελέχη. Χρησιμοποιείται επίσης στη θεραπεία της πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii* σε ασθενείς με HIV.

Μηχανισμός δράσης

Δρα ως ανταγωνιστής του PABA στην αναστολή της σύνθεσης του φυλλικού.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αιμόλυση, ιδιαίτερα αν συνυπάρχει ανεπάρκεια γλυκοζο-6-φωσφορικής-δεϋδρογενάσης, μεθαιμοσφαιριναιμία, γαστρεντερική δυσανεξία, πυρετός, κνησμός, εξανθήματα και πιθανότητα ανάπτυξης λεπροματώδους οζώδους ερυθήματος [100].

2.4.2 Η γενετική βάση του επαγόμενου από τη δαψόνη HSS

Ο Zhang κ.α έκαναν μία GWAS ανάλυση σε 833 Κινέζους ασθενείς, οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί στη δαψόνη και σε 39 με HSS από δαψόνη. Η ισχυρότερη συσχέτιση βρέθηκε για το HLA-B*13:01. Για να ελέγξουν αυτή τη συσχέτιση έκαναν μία επαναληπτική ανάλυση σε ένα υποσύνολο των ασθενών (39) και υγιών (78) από την αρχική μελέτη και επιπλέον 38 ασθενείς και 206 υγιείς χρησιμοποιώντας αλληλούχιση επόμενης γενιάς για τα HLA-B και HLA-C, τα οποία επιβεβαίωσαν αυτή τη συσχέτιση. Συνδυάζοντας και τις δύο μελέτες

απέδειξαν μία ισχυρή συσχέτιση του HLA-B*13:01 με το HSS από δαψόνη (OR:20,5, P=6,84 10⁻²⁵). Υπολόγισαν ότι το HLA-B*13:01 θα είχε μικρή θετική προβλεπτική αξία (7,8%), αλλά μεγάλη αρνητική προβλεπτική αξία (99,8%) και ότι 84 ασθενείς θα έπρεπε να ελεγχθούν για να αποκλειστεί 1 περιστατικό με το σύνδρομο. Ο γενετικός έλεγχος σε Κινέζους υπολογίστηκε ότι θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο για HSS από δαψόνη από 1,4% σε 0,2%. Ωστόσο, το HLA-B*13:01 είναι πολύ πιο συχνό σε Ασιατικούς πληθυσμούς σε σχέση με Ευρωπαίους και Αφρικανούς (ποσοστό 0%). Το HSS από δαψόνη έχει αναφερθεί και σε άλλους μη Ασιατικούς πληθυσμούς, το οποίο προτείνει ότι και άλλα αλληλόμορφα ίσως είναι παράγοντας κινδύνου σε αυτούς τους πληθυσμούς [179].

2.5 SCARs από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και αναλγητικά

2.5.1 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν τη σύνθεση προσταγλανδινών μέσω αναστολής του ενζύμου κυκλοοξυγενάση και δευτερευόντως επιδρούν στην παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και αναστέλλουν τη μετανάστευση των λευκών αιμοσφαιρίων. Υπάρχουν δύο ισομορφές του ενζύμου COX, η COX-1 και η COX-2. Η COX-1 είναι μία δομική πρωτεΐνη υπεύθυνη για την παραγωγή προσταγλανδινών που επηρεάζουν τη φυσιολογία του βλεννογόνου του στομάχου, τη λειτουργία των νεφρών και των αιμοπεταλίων. Έτσι η αναστολή της COX-1 προκαλεί μειωμένη παραγωγή προσταγλανδινών στα παραπάνω όργανα που έχει ως αποτέλεσμα τις ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ. Η COX-2 είναι επαγόμενη πρωτεΐνη που παράγεται κυρίως μετά από φλεγμονώδη ερεθίσματα (IL-1, TNFα) και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη διεργασία. Τα περισσότερα ΜΣΑΦ αναστέλλουν την COX-1 και λιγότερο της COX-2. Ορισμένα αναστέλλουν και τις δύο και άλλα είναι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειές τους αφορούν το κυρίως στο γαστρεντερικό σύστημα και τους νεφρούς, λόγω της κατάργησης της προστατευτικής δράσης των προσταγλανδινών στα όργανα αυτά και, σπανιότερα το δέρμα, το ήπαρ, το κεντρικό νευρικό σύστημα, το αιμοποιητικό σύστημα και άλλα [100].

2.5.2 Η γενετική βάση του επαγόμενου SJS/TEN από ΜΣΑΦ και αναλγητικά

Τα ΜΣΑΦ είναι οι ουσίες που σχετίζονται πιο συχνά με ποικιλία ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων και του SJS/TEN. Για τα φάρμακα αυτά λίγες μελέτες

φαρμακογενετικής έχουν γίνει και η πλειοψηφία αυτών έχουν πραγματοποιηθεί σε Ιάπωνες. Ο Ueta κ.α ανέφεραν μία ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των HLA-A*02:06 (η συχνότητά του στους υγιείς βρέθηκε 13,6%, το οποίο έδειξε ότι ήταν κοινό στους Ιάπωνες) και HLA-B*44:03 (βρέθηκε σε συχνότητα 13,6% στους υγιείς) και του επαγόμενου SJS/TEN με σοβαρές παρενέργειες στους οφθαλμούς από ΜΣΑΦ ή αναλγητικά [180]. Επίσης βρέθηκε ότι διαφορετικά SNPs του TLR3 (Toll-like receptor 3), την πρώτη γραμμή άμυνας εναντίον των φλεγμονών, ήταν όχι μόνο παράγοντες κινδύνου για SJS/TEN με οφθαλμικές επιπλοκές, αλλά αλληλεπιδρούν επίσης με το HLA-A*02:06 επιφέροντας μία επιπλέον επίδραση [181]. Τα ΜΣΑΦ μειώνουν την παραγωγή προσταγλανδινών όπως τη PGE2 (Prostaglandin E2). Οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο EPE, το οποίο κωδικοποιεί έναν από τους υποδοχείς του PGE2, βρέθηκε ότι σχετίζονται με SJS/TEN με οφθαλμικές επιπλοκές. Απέδειξαν επίσης ότι τα επίπεδα της πρωτεΐνης EP3 ήταν πολύ χαμηλότερα στα επιθηλιακά κύτταρα του επιπεφυκότα των ασθενών με SJS/TEN σε σχέση με τους υγιείς [182].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

3.1 Επιπτώσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών στην κλινική πράξη και μελλοντικές προοπτικές

3.1.1 Πρόβλεψη του κινδύνου για ανεπιθύμητες δερματικές ενέργειες στην κλινική πράξη

Η ευκαιρία να εντοπίσουμε τους ασθενείς, οι οποίοι είναι σε κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων μέσω της φαρμακογενωμικής πριν τη χορήγηση ενός φαρμάκου είναι μία ελκυστική ιδέα δεδομένου του σημαντικού κόστους, της νοσηρότητας και της θνητότητας που σχετίζονται με αυτές. Ακολουθώντας τις μελέτες PREDICT-1 και SHAPE το 2008 ο FDA των ΗΠ, εξέδωσε προειδοποίηση για τη χρήση αβακαβίρης σε φορείς του HLA-B*57:01. Από τότε ο FDA και το Τμήμα Υγείας και Ανθρωπίνων Υπηρεσιών των ΗΠ, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων, το Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium και πολλοί διεθνείς οργανισμοί για το HIV/AIDS σύστησαν το γενετικό έλεγχο σε κάθε ασθενή που θα του χορηγείται αβακαβίρη και αποκλεισμό από τη θεραπεία σε ασθενείς με θετικό τεστ [183,184]. Ομοίως, ο FDA των ΗΠ συστήνει γενετικό έλεγχο για το HLA-B*15:02 σε άτομα Ασιατικής καταγωγής πριν τη χορήγηση καρβαμαζεπίνης και αποφυγή της, σε όλους τους φορείς ανεξαρτήτως της εθνικότητας, εκτός αν το όφελος από τη θεραπεία ξεκάθαρα υπερτερεί τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών [89]. Ο έλεγχος για το HLA-B*15:02 χρηματοδοτείται και εφαρμόζεται στην Ταϊβάν από το 2010 και σαν αποτέλεσμα μαζί με την περιορισμένη εκτός ένδειξης χρήση της καρβαμαζεπίνης, η επίπτωση του επαγόμενου από καρβαμαζεπίνη SJS//TEN έχει μειωθεί δραματικά και η αλλοπουρινόλη είναι η πιο κοινή αιτία SJS/TEN στην Ταϊβάν και σε άλλες Ασιατικές χώρες. Πιο πρόσφατα, η στενή συσχέτιση του επαγόμενου από αλλοπουρινόλη SJS/TEN/DRESS με το HLA-B*58:01 έχει οδηγήσει το Τμήμα Υγείας της Ταϊβάν να συστήσει γενετικό έλεγχο πριν την έναρξη θεραπείας [138]. Ο γενετικός έλεγχος πριν τη θεραπεία με αλλοπουρινόλη έχει εγκριθεί από το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας για εκείνους με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια και/ή σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, όπως με καταγωγή από τη Νοτιανατολική Ασία. Η σύσταση για έλεγχο του HLA-B*58:01 δεν έχει υιοθετηθεί από τον FDA των ΗΠ. Η χαμηλότερη από 100% αρνητική προβλεπτική αξία και η χαμηλή θετική προβλεπτική αξία του HLA-B*58:01 για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από αλλοπουρινόλη σε Ευρωπαίους, Ιάπωνες και άλλους μη Ασιατικής καταγωγής πληθυσμούς χρειάζεται να εξετασθεί.

Αυτά τα παραδείγματα μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά, τα οποία διευκολύνουν τη μετάφραση των βασικών επιστημονικών ανακαλύψεων στην κλινική πράξη. Από την άποψη της ασφάλειας του φαρμάκου, η 100% αρνητική προβλεπτική αξία για την έλλειψη της αντίδρασης όταν δεν υπάρχει το αλληλόμορφο, ο μικρός αριθμός που χρειάζεται να ελεγχθεί για να εμποδιστεί ένα περιστατικό, η μικρή ασφάλεια και αποτελεσματικότητα άλλων θεραπευτικών επιλογών είναι κρίσιμες για την ενσωμάτωση αυτών των γενετικών ελέγχων στην κλινική πράξη. Επιπλέον, το βελτιωμένο κόστος και η διασφάλιση της ποιότητας που σχετίζεται με τα εργαστηριακά διαγνωστικά τεστ, έχουν καταστήσει εφικτή την εφαρμογή των ελέγχων σε κλινικούς αλγορίθμους.

Δεδομένων των χαμηλών προβλεπτικών αξιών για τις σχετιζόμενες με τα HLA ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γενετικός έλεγχος που εστιάζει μόνο στα HLA, αναπόφευκτα θα καταλήξει σε αποφυγή της θεραπείας σε ένα μεγάλο μέρος των φορέων των HLA, οι οποίοι τελικά θα ανέχονταν το υπό αμφισβήτηση φάρμακο χωρίς επιπλοκές και με όφελος από τη χρήση του. Για παράδειγμα, η θετική προβλεπτική αξία των φορέων του HLA-B*58:01 για το επαγόμενο από αλλοπουρινόλη SJS/TEN/DRESS είναι μόνο 3%. Αυτή ωστόσο πρέπει να ζυγιστεί με την εξαιρετικά μακροπρόθεσμη νοσηρότητα που σχετίζεται με το SJS/TEN, η οποία συχνά δεν καταγράφεται με ακρίβεια στις αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας. Στην περίπτωση της αβακαβίρης, οι φορείς του HLA-B*57:01 σχετίζονται με υψηλότερη προβλεπτική αξία της τάξης του 55% για το HSS από αβακαβίρη. Αν και οι πραγματικά ανοσομεσολαβούμενες αντιδράσεις στην αβακαβίρη συμβαίνουν μόνο στο 2-3% των ασθενών, με ένα 12% των θεραπευόμενων με αβακαβίρη που θα αναπτύξουν συμπτώματα σαν αυτά του HSS από αβακαβίρη, τα οποία είναι δευτερογενή σε ένα διαφορετικό μηχανισμό παθογένειας. Πριν τη χρήση του γενετικού ελέγχου, αυτό οδήγησε σε λανθασμένη διάγνωση του HSS σε εκείνους τους ασθενείς, απόσυρση της αβακαβίρης, περιορίζοντας τις επιλογές για τη θεραπεία του HIV. Για να εξηγηθεί γιατί ένα διαφορετικό ποσοστό ασθενών που φέρουν το αλληλόμορφο θα αναπτύξουν ανοσομεσολαβούμενη αντίδραση, προτείνεται ότι και άλλοι παράγοντες εκτός από το αλληλόμορφο, όπως η ετερόλογη ανοσολογική απάντηση των διασταυρούμενων αντιδραστικών T-λεμφοκυττάρων στους ιούς, απαιτούνται για την ανάπτυξη μερικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιπλέον, η περιγραφή των εξειδικευμένων T-λεμφοκυττάρων που εμπλέκονται σε αυτές τις αντιδράσεις θα ενισχύσει την κατανόηση της παθογένειας και πιθανώς θα επιτρέψει τη βελτίωση των γενετικών ελέγχων ώστε να αναγνωρίζουν ασθενείς που είναι σε πραγματικό κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες [185].

3.1.1.1 Προκλινικός έλεγχος για να βελτιωθεί η ασφάλεια των φαρμάκων

Οι ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι λιγότερο κοινές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που βασίζονται μόνο στην φαρμακολογία και τυπικά δεν αναγνωρίζονται κατά τη διάρκεια των πρώιμων φάσεων της ανάπτυξης του φαρμάκου. Αυτό είναι εν μέρει σωστό αν οι μελέτες διεξάγονται σε πληθυσμούς όπου το υπεύθυνο αλληλόμορφο δεν είναι επικρατές. Αυτές οι παρενέργειες αναγνωρίζονται συνήθως 5 χρόνια μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αφότου έχουν γίνει επενδύσεις στην έρευνα και την ανάπτυξη. Οι ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν συνεισφέρει στην απόσυρση φαρμάκων μετά την κυκλοφορία τους σε σημαντικό αριθμό περιπτώσεων. Μελέτες για να προσδιοριστεί η βιοχημική και δομική βάση των σοβαρών ανοσομεσολαβούμενων παρενεργειών παρέχουν δοκιμές ανίχνευσης των αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-HLA και φαρμάκου-TCR καθώς και παρουσίασης από τα HLA νέων αντιγόνων των φαρμάκων. Μέχρι να είμαστε ικανοί να κατανοήσουμε και να προβλέψουμε τους επιπλέον παράγοντες που είναι απαραίτητοι για να συμβούν οι ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η ετερόλογη ανοσία, η αποκλειστική εξάρτηση από τις προκλινικές βιοχημικές και δομικές προσεγγίσεις για τον έλεγχο της σύνθεσης των φαρμάκων είναι πιθανόν να έχει χαμηλή θετική προβλεπτική αξία [186]. Πρόοδοι στην κατανόηση των μηχανισμών των ανοσομεσολαβούμενων παρενεργειών θα διευκολύνουν την ανάπτυξη του πρώιμου ελέγχου για τον προσδιορισμό συστατικών με υψηλή πιθανότητα πρόκλησης παρενεργειών και αυτό με τη σειρά του θα βελτιώσει την ασφάλεια των φαρμάκων και θα μειώσει το κόστος ανάπτυξής τους.

3.1.2 Μελλοντικές προοπτικές

Επειδή τα δεδομένα της φαρμακογενετικής στις DISI είναι διαθέσιμα κυρίως για φάρμακα που ενδείκνυνται για μη δερματικές παθήσεις, κάποιος θα μπορούσε να σκεφτεί ότι ο ρόλος των δερματολόγων στην παρεμπόδιση των SCARs μέσω της φαρμακογενετικής είναι περιορισμένος. Στην πραγματικότητα, είναι ικανοί όχι μόνο να διαγνώσουν με ακρίβεια DISI, αλλά να τις συνδέσουν με συγκεκριμένο γονότυπο, εξοικειώνοντας με έννοιες φαρμακογενετικών μελετών, συνεισφέροντας στην ασφάλεια του φαρμάκου. Στο πλαίσιο αυτό η κλινική ταξινόμηση των ασθενειών σύμφωνα με το Phenotype Standardization Project είναι υποχρεωτική για τους δερματολόγους. Ένα παράδειγμα αποτελεί η διερεύνηση της φαρμακογενετικής της AGEP, η οποία μοιράζεται κλινικά, ιστολογικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά με την γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση, στην οποία έχουν προσδιοριστεί ομόζυγες μεταλλάξεις στο γονίδιο IL36RN. Οι ίδιες μεταλλάξεις έχουν βρεθεί και σε

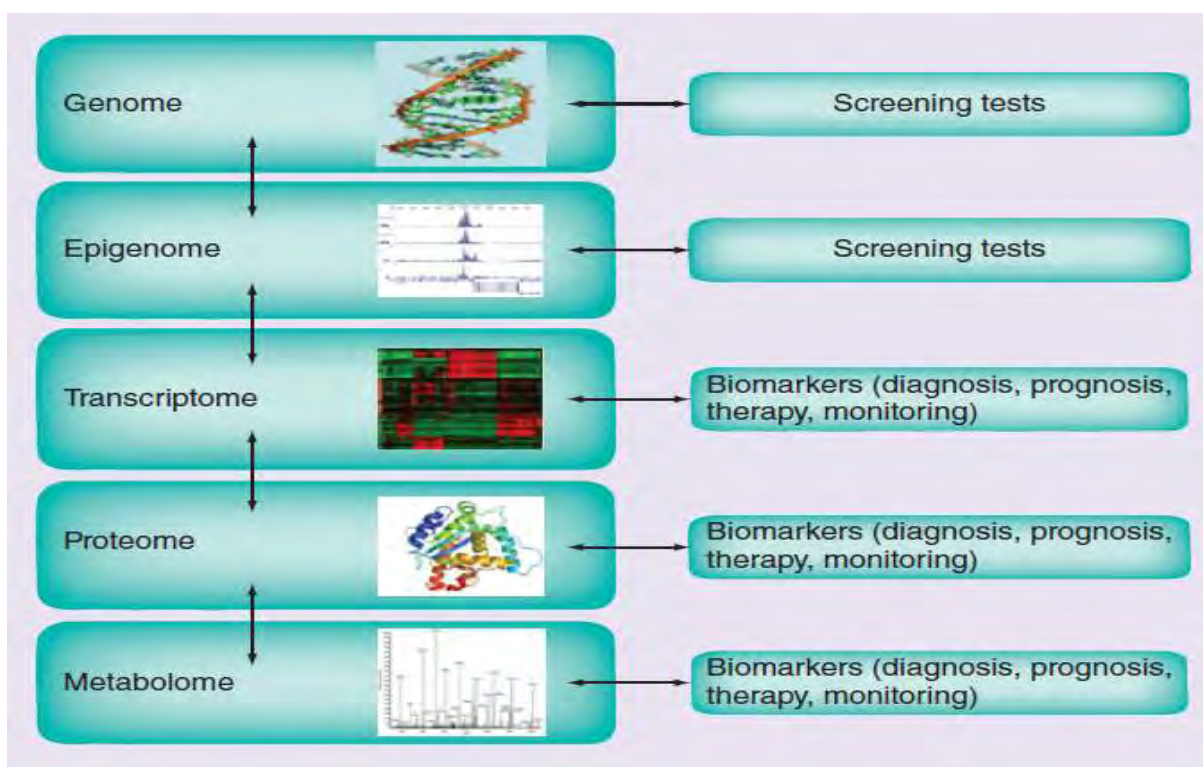
ασθενείς με AGEP και σχετίζονται με την έκθεση σε αμοξικιλίνη, κλινδαμυκίνη/ριφαμπικίνη και πιροξικάμη [187]. Περαιτέρω μελέτες σε μεγαλύτερες ομάδες ασθενών είναι απαραίτητες για να επιβεβαιώσουν αυτά τα ευρήματα και οι δερματολόγοι θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στον προσδιορισμό των γενετικών παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη της AGEP επιλέγοντας ασθενείς με καλά ορισμένο φαινότυπο.

Οι περισσότερες μελέτες φαρμακογενετικής στις SCARs στοχεύουν σε συσχετισμούς με ένα γονίδιο και πολλές επισημαίνουν ότι μία σημαντική αναλογία των φορέων του υψηλού κινδύνου απλοτύπων δεν αναπτύσσουν SCARs. Αυτά τα δεδομένα προτείνουν ότι οι SCARs ίσως υπόκεινται σε πολυγονιδιακή προδιάθεση και ο έλεγχος για ένα γονίδιο κάθε φορά ίσως αποκλείει από τη θεραπεία μία υποομάδα, η οποία ίσως ωφελούνταν από το φάρμακο χωρίς να αναπτύξει DISI. Η αλλαγή από την μονογονιδιακή στην πολυγονιδιακή προσέγγιση των SCARs θα συνεισφέρει στον καλύτερο γενετικό χαρακτηρισμό ασθενών και την ασφαλέστερη θεραπεία.

Μία ενδιαφέρουσα άποψη, η οποία αξίζει περαιτέρω διερεύνηση θα ήταν η μελέτη πολυμορφισμών γονιδίων ειδικών για το δέρμα τα οποία θα μπορούσαν να εξηγήσουν τη εμπλοκή του δέρματος σε πολλές αλλά όχι σε όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπλέον, από τη στιγμή που η φαρμακογενωμική παρέχει κατανόηση της παθογένειας πολλών SCARs [101], δε μπορεί να αποκλειστεί ότι θα μπορούσε να προσδιορίσει καινούργιους διαγνωστικούς, προγνωστικούς και θεραπευτικούς στόχους σε πολλές δερματικές ασθένειες, οι οποίες μοιράζονται τον ίδιο φαινότυπο με τις SCARs αλλά δεν είναι φαρμακοεπαγόμενες.

Οι τεχνολογίες υψηλής απόδοσης, οι οποίες εκτελούν χιλιάδες ταυτόχρονες μετρήσεις βιολογικών υλικών στο μέλλον ίσως βελτιώσουν το σύστημα υγείας. Το κρίσιμο σημείο αυτών ήταν η αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος, τα δεδομένα του οποίου έχουν διευκολύνει την ανάπτυξη καινούργιων μεθόδων. Οι τεχνολογίες αυτές μπορούν να ανιχνεύσουν με μεγαλύτερη ή μικρότερη ευαισθησία: το γένωμα (DNA), επιγένωμα (τροποποιημένο DNA), μεταγράφομα (RNA), πρωτέωμα (πρωτεΐνες), μεταβόλωμα (προϊόντα μεταβολισμού) και χρειάζεται να ξεπεράσουν τους περιορισμούς των παραδοσιακών μεθόδων που ανιχνεύουν ένα γονίδιο. Καθώς οι φαρμακολογικοί φαινότυποι είναι πιθανόν να περιπλέκονται με πολλούς γενετικούς και μη παράγοντες, η ενοποιητική προσέγγιση αυτών των μεθόδων θα ήταν περισσότερο κατάλληλη και θα μπορούσε να ενισχύσει την κατανόησή τους. Μέχρι τώρα οι GWAS μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί για να αποκρυπτογραφήσουν τους μηχανισμούς και την πρόβλεψη των παρενεργειών των φαρμάκων. Γενετικοί πολυμορφισμοί σε γονίδια που εμπλέκονται σε αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως ένζυμα μεταβολισμού των φαρμάκων, υποδοχείς φαρμάκων,

μεταφορείς και γονίδια που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό στο MHC θα μπορούν ταυτόχρονα να ανιχνευτούν. Η σάρωση ολόκληρου του γονιδιώματος μπορεί να ανιχνεύσει μεταλλάξεις και να βοηθήσει να προβλεφτούν οι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη αντιδράσεων υπερευαισθησίας κάθε ατόμου. Ωστόσο, υπάρχουν κάποια εμπόδια που πρέπει να ξεπεραστούν όπως το ότι αυτές οι τεχνολογίες παράγουν έναν όγκο δεδομένων και η αποθήκευση, ο χειρισμός, ο έλεγχος ποιότητας και η ανάλυση θα είναι πολλαπλάσια. Επιπλέον η συγχώνευση, η σύγκριση και η ερμηνεία των δεδομένων από άλλες τεχνολογίες θα είναι πιο απαιτητικές. Ωστόσο, με την αυξανόμενη κατανόηση και τα υπολογιστικά συστήματα δεν είναι ανυπέρβλητα (εικόνα 4) [188].



Εικόνα 4. Υψηλής απόδοσης τεχνολογίες και η πιθανή χρήση τους στις ανεπιθύμητες ενέργειες [188].

Η φαρμακογενωμική έρευνα θα συνεχίσει να ανιχνεύει πιθανούς γενετικούς κινδύνους για ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο ένας αριθμός προκλήσεων υπάρχει πριν την εφαρμογή ενός τεστ. Ένας σημαντικός φραγμός είναι ότι πολλά τεστ βασίζονται σε αναδρομικές αναλύσεις ή μελέτες παρατήρησης ασθενούς-υγιούς με περιορισμένη στατιστική δύναμη και μη σταθερά αποτελέσματα. Αν και οι προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες είναι ιδανικές, είναι δαπανηρές επίσης. Η κλινική χρησιμότητα ενός τεστ, όσον

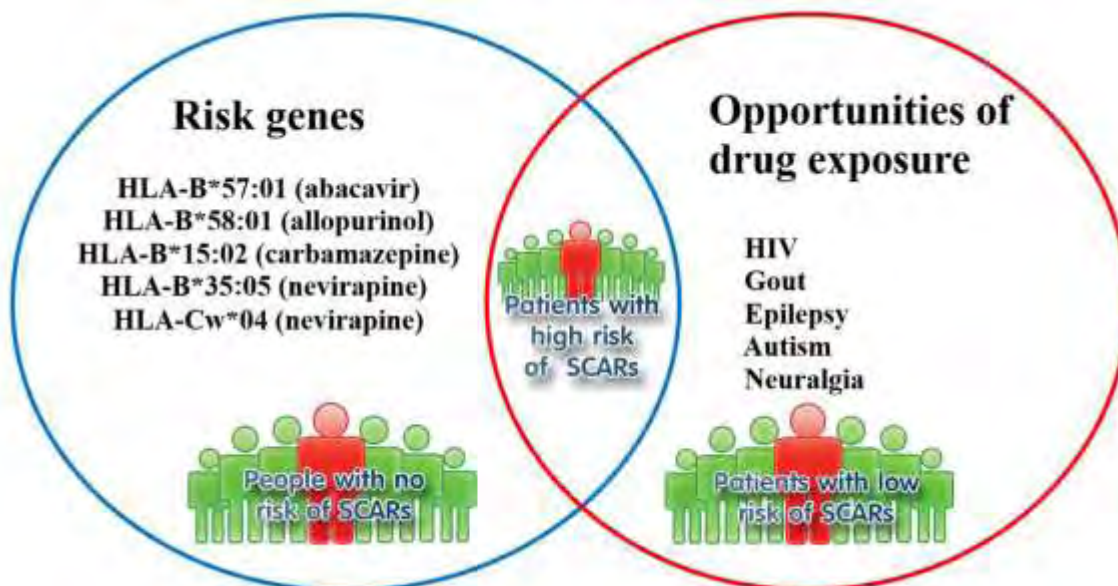
αφορά στη γενικευσιμότητα είναι ένας άλλος παράγοντας. Το να αναπτυχθεί ένα τεστ κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης ενός φαρμάκου είναι δύσκολο καθώς οι σοβαρές παρενέργειες είναι σπάνιες και απρόβλεπτες. Άλλοι παράγοντες που πρέπει να αξιολογηθούν πριν την εφαρμογή των τεστ είναι το γενετικό συστατικό του αποδοτέου κινδύνου, η ευκολία της ερμηνείας των αποτελεσμάτων, το να συμπεριλαμβάνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες, το κόστος και η κάλυψη από τα ταμεία. Επειδή οι μηχανισμοί των αντιδράσεων υπερευαισθησίας δεν είναι ξεκάθαροι οι μελέτες που στοχεύουν σε ένα γονίδιο ίσως δεν είναι κατάλληλες. Η εθνικότητα είναι ένα άλλο σημαντικό θέμα στην φαρμακογενετική: πληροφορίες για τις διαφορές σε διαφορετικούς πληθυσμούς θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στην επέκταση των πλεονεκτημάτων της φαρμακογενετικής έρευνας σε όλους τους πληθυσμούς για να εμποδιστούν οι SCARs.

Η ερμηνεία της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας στη φαρμακογενωμική είναι επίσης μία πρόκληση. Υψηλά OR (odd ratio) θεωρούνται ένας δείκτης καλής προβλεπτικής ακρίβειας. Ωστόσο, επειδή το ποσοστό των ψευδώς θετικών επηρεάζει τα ORs, ένα υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών μπορεί να σχετίζεται με υψηλά OR που έχουν χαμηλή ακρίβεια. Κάποια από τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορούν να είναι αποδεκτά αν οι παρενέργειες είναι σοβαρές και αν θα μπορούσαν να είναι οικονομικά αποδοτικά. Οι πηγές είναι διαθέσιμες σε κλινικούς και ερευνητές για να βοηθήσουν την έρευνα στον πολύπλοκο κόσμο της φαρμακογενωμικής [189].

Η φαρμακογενετική είναι ένα ανεκτίμητο εργαλείο για τους δερματολόγους, όταν διαλέγουν θεραπεία για κάθε ασθενή για να εμποδίσουν δερματικές και μη παρενέργειες. Ένα παράδειγμα το οποίο έχει ήδη εισαχθεί στην καθημερινή κλινική πράξη για φάρμακα για δερματικές ασθένειες είναι ο έλεγχος για ομόζυγο γονότυπο για τη θυμιδική συνθετάση 5'-3R/3R, ο οποίος σχετίζεται με παρενέργειες σε ασθενείς με ψωρίαση που θεραπεύονται με μεθοτρεξάτη όταν δεν χορηγείται φυλλικό οξύ, ενώ η έλλειψη της 3-UTR 6bp σχετίζεται με παρενέργειες ανεξάρτητα από τη χορήγηση φυλλικού. Επίσης, η δαψόνη μπορεί να προκαλέσει DRESS όπως και οι άλλες σουλφοναμίδες. Το HLA-B*13:01 σχετίζεται με DRESS επαγόμενο από δαψόνη σε Κινέζους [178].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε αυτή την εργασία παρουσιάστηκαν οι γενετικοί συσχετισμοί των SCARs που προκαλούνται από κοινά χρησιμοποιούμενα φάρμακα: αντιεπιληπτικά, αντιρετροϊκά, αλλοπουρινόλη, ΜΣΑΦ και όχι τόσο συχνά χρησιμοποιούμενα: δαψόνη, σουλφοναμίδες. Αν και σπάνιες οι SCARs έχουν υψηλή θνητότητα και νοσηρότητα και η αποφυγή τους είναι επιτακτική. Η ανακάλυψη εμπλεκόμενων γονιδίων θα βοηθήσει στην ανάπτυξη μεθόδων πρόληψης και στη μεγαλύτερη ασφάλεια των φαρμάκων. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που σχετίζονται με τους ασθενείς και τα φάρμακα, οι οποίοι επιδρούν στη συχνότητα και τη σοβαρότητα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Ωστόσο, χωρίς την έκθεση του ασθενούς στα φάρμακα, δε θα υπάρξουν παρενέργειες ακόμα και αν είναι φορέας των γονιδίων υψηλού κινδύνου (εικόνα 5) [12]. Καθώς οι SCARs είναι σπάνιες, είναι αναγκαίο να γίνουν πολυκεντρικές, πολυεθνικές συνεργασίες για να συλλέξουν αρκετούς ασθενείς και υγιείς και να εξασφαλίσουν επαρκή στατιστική δύναμη για την ανίχνευση γενετικών βιοδεικτών και στις αρχικές και στις επαναληπτικές μελέτες. Για να γίνει η μετάβαση από την ανακάλυψη στην κλινική πράξη, ο ακριβής φαινοτυπικός χαρακτηρισμός είναι ουσιώδης και κρίσιμος. Όσον αφορά στην ασφάλεια του φαρμάκου η αρνητική προβλεπτική αξία των φαρμακογενετικών τεστ πρέπει να είναι περίπου 100%. Τέλος, τα τεστ θα πρέπει να είναι οικονομικά, ευρέως διαθέσιμα και εύκολα στην εφαρμογή. Αυτά θα οδηγήσουν στη μείωση των δερματικών παρενεργειών με την εφαρμογή γενετικών ελέγχων πριν την έναρξη θεραπειών με φάρμακα.



Εικόνα 5: Ισχυροί γενετικοί συσχετισμοί των SCARs [12].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Borroni RG. et al. Role of dermatology in pharmacogenomics: drug-induced skin injury. *Pharmacogenomics*. 2015;16(4):401-12.
- 2 Roychowdhury S. et al. Mechanisms of drug-induced delayed-type hypersensitivity reactions in the skin. *AAPS J*. 2005;7(4):834-46.
- 3 Lazarou J. et al. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279(15):1200–1205.
- 4 Pirmohamed M. et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *BMJ* 2004;329(7456):15–19.
- 5 Davies EC. et al. Adverse drug reactions in hospital inpatients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS ONE* 2009;4(2):e4439.
- 6 Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005;209(2):123–129.
- 7 Mohamed M. Pharmacogenetics of idiosyncratic adverse drug reactions. *Handb Exp Pharmacol*. 2010;(196):477-91.
- 8 Naisbitt DJ. et al. Immunopharmacology of hypersensitivity reactions to drugs. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3(1):22-9.
- 9 Gomes ER. et al. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(4):309-16.
- 10 Zalewska-Janowska A. et al. Cutaneous Manifestation of Drug Allergy and Hypersensitivity *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(1):165-181.
- 11 Descotes J. et al. Gell and Coombs's classification: is it still valid? *Toxicology*. 2001;158(1-2):43-9.
- 12 Sukasem C. et al. Pharmacogenomics of drug-induced hypersensitivity reactions: challenges, opportunities and clinical implementation. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2014;32(2):111–23.
- 13 Pincelli C. et al. Pharmacogenomics in dermatology: from susceptibility genes to personalized therapy. *Exp. Dermatol*. 2009;18(4):337–349.
- 14 Pichler WJ. et al. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):S74-S81.

- 15 Alfievic A. et al. Drug induced hypersensitivity and the HLA complex. *Pharmaceuticals*. 2011;4:69-90.
- 16 Pavlos R. et al. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics*. 2012;13(11):1285-306
- 17 Trowsdale J. et al. The MHC, disease and selection. *Immunol Lett*. 2011;137(1-2):1-8.
- 18 Hsiao Y-H. et al. Genotype–phenotype association between HLA and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions: Strength and clinical correlations. *J Dermatol Sci*. 2014;73(2):101–9.
- 19 Farber DL. et al. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis. *Nature reviews Immunology*. 2014;14(1):24–35.
- 20 Masopust D. et al. Preferential localization of effector memory cells in nonlymphoid tissue. *Science*. 2001;291(5512):2413–2417.
- 21 Sathaliyawala T. et al. Distribution and compartmentalization of human circulating and tissue-resident memory T cell subsets. *Immunity*. 2013;38(1):187–197.
- 22 Zhu J. et al. Virus-specific CD8+ T cells accumulate near sensory nerve endings in genital skin during subclinical HSV-2 reactivation. *The Journal of experimental medicine*. 2007;204(3):595–603.
- 23 Byrne JA. et al. Differential activation requirements for virgin and memory T cells. *Journal of immunology*. 1988;141(10):3249–3257.
- 24 Picker LJ. et al. Direct demonstration of cytokine synthesis heterogeneity among human memory/effector T cells by flow cytometry. *Blood*. 1995;86(4):1408–1419.
- 25 Sanders ME. et al. Enhanced responsiveness of human memory T cells to CD2 and CD3 receptor-mediated activation. *European journal of immunology*. 1989;19(5):803–808.
- 26 Curtsinger JM. et al. CD8+ memory T cells (CD44^{high}, Ly-6C⁺) are more sensitive than naive cells to (CD44^{low}, Ly-6C[–]) to TCR/CD8 signaling in response to antigen. *Journal of immunology*. 1998;160(7):3236–3243.
- 27 Rudolph MG. et al. How TCRs bind MHCs, peptides, and coreceptors. *Annual review of immunology*. 2006;24:419–466.
- 28 Mammen AL. et al. Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutarylcoenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(8):1233-7.
- 29 Yip VL. et al. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92(6):757-65.
- 30 Lonjou C. et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J* 2006;6(4):265-8.
- 31 Mallal S. et al. HLAB* 5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358(6):568-79.
- 32 Daly AK. et al. HLAB*57:01 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009;41(7):816-9.
- 33 Singer JB. et al. A genome wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury. *Nat Genet* 2010;42(8):711-4.
- 34 Lucena MI. et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology* 2011;141(1):338-47.
- 35 Gueant JL. et al. HLA-DRA variants predict penicillin allergy in genome-wide finemapping genotyping. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(1):253-9.
- 36 Wilson JT. et al. High incidence of a concentration-dependent skin reaction in children treated with phenytoin. *BMJ* 1978;1(6127):1583-6.

- 37 Yuen AWC. et al. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33(5):511-3.
- 38 Wong IC. et al. Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash. *Ann Pharmacother* 1999;33(10):1037-42.
- 39 Pirmohamed M. et al. Genetics and the potential for predictive tests in adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:18-31.
- 40 Chung WH. et al. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 2014;312(5):525-34.
- 41 Chaponda M. et al. Hypersensitivity reactions to HIV therapy. *British J Clin Pharmacol*.2011;71(5):659–71.
- 42 Pichler WJ. et al. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. *Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2006;55(1):17–25.
- 43 Yun J. et al. Human leukocyte antigens (HLA) associated drug hypersensitivity: consequences of drug binding to HLA. *Allergy*. 2012;67(11):1338–46.
- 44 Ostrov DA. et al. Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC-presented self-peptide repertoire. *PNAS*. 2012;109(25):9959–64.
- 45 Illing PT. et al. Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature*. 2012;486(7404):554-8.
- 46 Pompeu YA. et al. The structural basis of HLA-associated drug hypersensitivity syndromes. *Immunol Rev*. 2012;250(1):158-66.
- 47 Reilly T.P. et al. A role of bioactivation and covalent binding within epidermal keratinocytes in sulfonamide-induced cutaneous drug reactions. *J. Invest., Dermatol.*, 2000;114(6):1164-1173.
- 48 Roychowdhury S. et al Characterization of the formation and localization sulfamethoxazole and dapsone-associated drug protein adducts in human epidermal keratinocytes. *J Parmacols Exp. Ther*. 2005;314(1):43-52.
- 49 Viard I. et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of cd95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1998;282(5388):490-493.
- 50 Nassif A. et al. Drug specific cytotoxic t-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J. Invest., Dermatol.*, 2002;118(4):728-733.
- 51 Gueant- Rodriguez R. et al. Association of tumor necrosis factor-alpha 308g>a polymorphism with ige-mediated allergy to betalactams in an Italian population. *Pharmacogenomics J*. 2008;8(2):162-168.
- 52 Le Cleach L. et al. Blister fluid t lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer inhibitory receptors. *Clin. Exp. Immunol*. 2000;119(1):225-230.
- 53 Tapia B. et al. Involment of ccl27-ccr10 interactions in drug-induced cutaneous interactions. *J. allergy Ciln. Immunol*. 2004;114(2):335-340.
- 54 Schrijvers R. et al. Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back. *Clin Transl Allergy* 2015;5:31.
- 55 Cutaneous drug reaction case reports: from the world literature. *Am. J. Clin. Dermatol*.2001;2(4):267–274.
- 56 Lee JH. et al. Spontaneous reporting of adverse drug reactions through electronic submission from regional society healthcare professionals in Korea. *Yonsei Med. J*. 2012;53(5):1022–1027.
- 57 Hunziker T. et al. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy* 1997;52(4):388–393.
- 58 Roujeau JC. et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981–1985. *Arch. Dermatol*. 1990;126(1):37–42.

- 59 Roujeau JC. et al. Medication use and the risk of Stevens–Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N. Engl. J. Med.* 1995;333(24):1600–1607.
- 60 Schwartz RA. et al. Toxic epidermal necrolysis, part I: introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013;69(2):173.e1–e13.
- 61 Pereira FA. et al. Toxic epidermal necrolysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007;56(2):181–200.
- 62 Sehgal VN. et al Toxic epidermal necrolysis (TEN) Lyell’s syndrome. *J. Dermatol. Treat.* 2005;16(5–6):278–286.
- 63 Mulvey JM. et al. Mycoplasma pneumoniae associated with Stevens Johnson syndrome. *Anaesth. Intensive Care* 2007;35(3):414–417.
- 64 Forman R. et al. Erythema multiforme, Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 year’ experience. *Drug Saf.* 2002;25(13):965–972.
- 65 Letko E. et al. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(4):419–436.
- 66 Hung SI. et al. “Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese,” *Pharmacogenomics*, 2010;11(3):349–356.
- 67 Ward KE. et al. Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a review of the literature. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2010;67(3):206–213.
- 68 Mawson AR. et al. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): could retinoids play a causative role? *Med. Sci. Monit.* 2015;12(21):133–143.
- 69 Gunathilake KM. et al. VH. A study of HLA-B*15:02 in Sri Lankan population: implications for pharmacogenomic testing. *Hum Immunol* 2016;77(5):429–31.
- 70 Tassaneeyakul W. et al. Associations between HLA class I and cytochrome P450 2C0 genetic polymorphisms and phenytoin-related severe cutaneous adverse reaction in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics* 2016;26(5):225–34.
- 71 Ghattaoraya GS. et al. A web resource for mining HLA associations with adverse drug reactions: HLA-ADR. Database 2016;2016:1–10.
- 72 Wei CH. et al. Identifying prognostic factors for drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Eur J Dermatol* 2011;21(6):930–7.
- 73 Yang MS. et al. Clinical features and prognostic factors in severe cutaneous drug reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162(4):346–54.
- 74 Kardaun SH. et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br. J. Dermatol.* 2013;169(5):1071–1080.
- 75 Kardaun SH. et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156(3):609–11.
- 76 Shiohara T. et al. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007;156(5):1083–4.
- 77 Cho YT. et al. Co-existence of histopathological features is characteristic in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms and correlates with high grades of cutaneous abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(12):2077–2084.
- 78 Sidoroff A. et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case–control study (EuroSCAR). *Br. J. Dermatol.* 2007;157(5):989–996.

- 79 Sidoroff A. et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001;28(3):113–9.
- 80 Szatkowski J. et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): a review and update. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(5):843–8.
- 81 Thienvibul C. et al. Five-year retrospective review of acute generalized exanthematous pustulosis. *Dermatol Res Pract* 2015;2015:260928.
- 82 Chan HL. et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens–Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: a population-based study with particular reference to reaction caused by drugs among outpatients. *Arch. Dermatol.* 1990;126(1):43–47.
- 83 Pirmohamed M. et al. Phenotype standardization for immune-mediated drug-induced skin injury. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011;89(6):896–901.
- 84 Yawalkar N. et al. Infiltration of cytotoxic T cells in drug-induced cutaneous eruptions. *Clin. Exp. Allergy* 2000;30(6):847–855.
- 85 WHO: Neurological disorders: public health challenges. WHO, Geneva, Switzerland (2006).
- 86 Mockenhaupt M. et al. Risk of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005;64(7):1134–1138.
- 87 Yang CY. et al. Severe cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs in Asians. *Neurology* 2011;77(23):2025–2033.
- 88 Ardern-Jones MR. et al. Skin manifestations of drug allergy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011;71(5):672–683.
- 89 Leckband SG. et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013;94(3):324–328.
- 90 Marson AG. et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9566):1000–1015.
- 91 Devi K. et al. Carbamazepine: the commonest cause of toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome: a study of 7 years. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2005;71(6):325–328.
- 92 Chung WH. et al. Medical genetics: a marker for Stevens–Johnson syndrome. *Nature* 2004;428(6982):486.
- 93 Kardaun SH. et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br. J. Dermatol.* 2013;169(5):1071–1080.
- 94 Pichler WJ. et al. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann. Inter. Med.* 2003;139(8):683–693.
- 95 Hung SI. et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet. Genomics* 2006;16(4):297–306.
- 96 Sanderson JP et al. Role of bioactivation in drug-induced hypersensitivity reactions. *J. AAPS* 2006;8(1):E55–E64.
- 97 Calligaris L. et al. Carbamazepine hypersensitivity syndrome triggered by a human herpes virus reactivation in a genetically predisposed patient. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2009;149(2):173–177.
- 98 Seishima M. et al. Reactivation of human herpesvirus(HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br. J. Dermatol.* 2006;155(2):344–349.
- 99 Pritchett JC et al. The link between hypersensitivity syndrome reaction development and human herpes virus-6 reactivation. *Int. J. Hepatol.* 2012;2012:723062.

- 100 Betram G. Katzung. Basic and clinical Pharmacology. 9th edition. 2004.
- 101 Chung WH. et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat. Med.* 2008;24(12):1343-1350.
- 102 Ko T.M. et al. Shared and restricted-induced Stevens-Johnson syndrome. *J. allergy Clin. Immunol.* 2011;128(6):1266-1276.
- 103 Chun-Yu W. et al. A recent update of pharmacogenomics in drug-induced severe skin reactions. 2012;27(1):132-141.
- 104 Tassaneeyakul W. et al. Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia* 2010;51(5):926-930.
- 105 Lochareernkul C. et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia* 2008;49(12):2087-2091.
- 106 Kulkantrakorn K. et al. HLA-B*1502 strongly predicts carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thai patients with neuropathic pain. *Pain Pract.* 2012;12(3):202-208.
- 107 Then SM. et al. Frequency of the HLA-B*1502 allele contributing to carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in a cohort of Malaysian epilepsy patients. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2011;29(3):290-293.
- 108 Chang CC. et al. Association of HLA-B*1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population. *Int. J. Dermatol.* 2011;50(2):221-224.
- 109 Mehta TY. et al. Association of HLA-B*1502 allele and carbamazepine induced Stevens-Johnson syndrome among Indians. *Indian J. Dermatol.Venereol. Leprol.* 2009;75(6):579-582.
- 110 Ozeki T. et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum. Mol. Genet.* 2011;20(5):1034-1041.
- 111 Kashiwagi M. et al. Human leukocyte antigen genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients. *J. Dermatol.* 2008;35(10):683-685.
- 112 Ikeda H. et al. HLA class I markers in Japanese patients with carbamazepine induced cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 2010;51(2):297-300.
- 113 Kaniwa N. et al. HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia* 2010;51(12):2461-2465.
- 114 Kaniwa N. et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* 2008;9(11):1617-1622.
- 115 Kano Y. et al. HLA-B allele associations with certain drugs are not confirmed in Japanese patients with severe cutaneous drug reactions. *Acta Derm. Venereol.* 2008;88(6):616-618.
- 116 Kim SH. et al. Adverse Drug Reaction Research Group in Korea. Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy Res.* 2011;97(1-2):190-197.

- 117 Alfirevic A. et al. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2006;7(6):813–818.
- 118 Ferrell PB Jr. et al. Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2008;9(10):1543–1546.
- 119 Chen P. et al. “Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan,” *The New England Journal of Medicine*, 2011;364(12):1126–1133.
- 120 Lochareernkul C. et al. HLA-B* 1502 screening: time to clinical practice. *Epilepsia*. 2010;51(5):936–8.
- 121 Tiamkao S. et al. Cost minimization of HLA-B*1502 screening before prescribing carbamazepine in Thailand. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(4):608–12.
- 122 Shi YW. et al. Association between HLA and Stevens–Johnson syndrome induced by carbamazepine in Southern Han Chinese: genetic markers besides B*1502? *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol*. 2012;111(1):58–64.
- 123 McCormack M. et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N. Engl. J. Med*. 2011;364(12):1134–1143.
- 124 Genin E. et al. HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2014;14(3):281–288.
- 125 Cheung YK. et al. HLA-B alleles associated with severe cutaneous reactions to antiepileptic drugs in Han Chinese. *Epilepsia* 2013;54(7):1307–1314.
- 126 McCormack M. et al. Genome-wide mapping for clinically relevant predictors of lamotrigine- and phenytoin-induced hypersensitivity reactions. *Pharmacogenomics* 2012;13(4):399–405.
- 127 Man CB. et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 2004;48(5):1015–1018.
- 128 Zeng T. et al. Association of HLA-B*1502 allele with lamotrigine-induced Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese subjects: a meta-analysis. *Int. J. Dermatol*. 2015;54(4):488–493.
- 129 Lonjou C. et al. A European study of HLA-B in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet. Genomics* 2008;18(2):99–107.
- 130 Kazeem GR. et al. High-resolution HLA genotyping and severe cutaneous adverse reactions in lamotrigine-treated patients. *Pharmacogenet. Genomics* 2009;19(9):661–665.
- 131 Manuyakorn W1. et al Phenobarbital-induced severe cutaneous adverse drug reactions are associated with CYP2C19*2 in Thai children. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2013;24(3):299–303.
- 132 Loscher W. et al. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(1):1–23.
- 133 Alvestad S. et al. E. Cross-reactivity pattern of rash from current aromatic antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 2008;80(2–3):194–200.
- 134 Wang XQ. et al. Cross-reactivity of skin rashes with current antiepileptic drugs in Chinese population. *Seizure* 2010;19(9):562–566.
- 135 Park BK. et al. Metabolic activation in drug allergies. *Toxicology* 2001;158(1–2):11–23.

- 136 Hashizume H. et al. Characterization of drug-specific T cells in phenobarbital-induced eruption. *J. Immunol.* 2002;168(10):5359–5368.
- 137 Maggs JL. et al. Metabolism of lamotrigine to a reactive arene oxide intermediate. *Chem. Res. Toxicol.* 2000;13(11):1075–1081.
- 138 Hershfield MS. et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013;93(2):153–158.
- 139 Ramasamy SN. et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950–2012. *Drug Saf* 2013;36(10):953–980.
- 140 Mockenhaupt M. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128(1):35–44.
- 141 Lee HY. et al. Epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Southeast Asia. *Dermatol Sin* 2013;31:217–220.
- 142 Yun J. et al. Allopurinol hypersensitivity is primarily mediated by dose-dependent oxypurinol-specific T cell response. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2013;43(11):1246–1255.
- 143 Yun J. et al. Oxypurinol directly and immediately activates the drug-specific T cells via the preferential use of HLA-B*58:01. *Journal of immunology.* 2014;192(7):2984–2993.
- 144 Hung SI. et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005;102(11):4134–4139.
- 145 Tassaneeyakul W. et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet. Genomics* 2009;19(9):704–709.
- 146 Kang HR. et al. Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(5):303–307.
- 147 Tohkin M. et al. A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J.* 2013;13(1):60–69.
- 148 Génin E. et al. Genome-wide association study of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2011;6:52.
- 149 Khanna D. et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2012;64(10):1431–1446.
- 150 Hetherington S. et al. “Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir,” *Clinical Therapeutics,* 2001;23(10):1603–1614.
- 151 Shapiro M. et al. “A near-fatal hypersensitivity reaction to abacavir: case report and literature review” *AIDS Reader* 2001;11(4):222–226.
- 152 Phillips EJ. et al. Clinical and immunogenetic correlates of abacavir hypersensitivity. *Aids.* 2005;19(9):979–981.
- 153 Adam J. et al. Yerly D. Avidity determines T-cell reactivity in abacavir hypersensitivity. *European journal of immunology.* 2012;42(7):1706–1716.

- 154 Adam J. et al. Abacavir induced T cell reactivity from drug naive individuals shares features of allo-immune responses. *PloS one*. 2014;9(4):e95339.
- 155 Lucas A. et al. Abacavir-reactive memory T cells are present in drug naive individuals. 2015;10(2):eD117160.
- 156 Ostrov DA. et al. Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC-presented self-peptide repertoire. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(25):9959–9964.
- 157 Symonds W. et al. Risk factor analysis of hypersensitivity reactions to abacavir. *Clin. Ther.* 2002;24(4):565–573.
- 158 Hetherington S. et al. Genetic variation in HLA-B region and hypersensitivity to abacavir. *Lancet* 2002;359(9312):1121–1122.
- 159 Mallal S. et al. Association between presence of HLAB* 5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002;359(9308):727–732.
- 160 Cao K. et al. Analysis of the frequencies of HLA-A, B, and C alleles and haplotypes in the five major ethnic groups of the United States reveals high levels of diversity in these loci and contrasting distribution patterns in these populations. *Hum. Immunol.* 2001;62(9):1009–1030.
- 161 Sousa-Pinto B. et al. Pharmacogenetics of abacavir hypersensitivity: a systematic review and meta-analysis of the association with HLA-B*57:01. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(4):1092-4.e3.
- 162 Saag M. et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin. Infect. Dis.* 2008;46(7):1111–1118.
- 163 Hammond E. et al. External quality assessment of HLA-B*5701 reporting: an international multicentre survey. *Antivir. Ther.* 2007;12(7):1027–1032.
- 164 Schackman BR. et al. The cost-effectiveness of HLA-B*5701 genetic screening to guide initial antiretroviral therapy for HIV. *AIDS* 2008;22(15):2025–2033.
- 165 Carr A. et al. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000;356(9239):1423–1430.
- 166 Phillips EJ. et al. “Pharmacogenetics of drug hypersensitivity,” *Pharmacogenomics*, 2010;11(7):973–987.
- 167 Gangar M. et al. Frequency of cutaneous reactions on rechallenge with nevirapine and delavirdine. *Ann. Pharmacother.* 2000;34(7–8):839–842.
- 168 Yuan J. et al. Toxicogenomics of nevirapine-associated cutaneous and hepatic adverse events among populations of African, Asian, and European descent. *AIDS* 2011;25(10):1271–1280.
- 169 Gao S. et al. HLA-Dependent hypersensitivity reaction to nevirapine in Chinese Han HIV-infected patients. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 2011;28(6):540–543.
- 170 Chantarangsu S. et al. HLA-B*3505 allele is a strong predictor for nevirapine-induced skin adverse drug reactions in HIV-infected Thai patients. *Pharmacogenet. Genomics* 2009;19(2):139–146.
- 171 Littera R. et al. HLA-dependent hypersensitivity to nevirapine in Sardinian HIV patients. *AIDS* 2006;20(12):1621–1626.
- 172 Gatanaga H. et al. HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to nevirapine. *AIDS* 2007;21(2):264–265.

- 173 Carr DF. et al. Association of human leukocyte antigen alleles and nevirapine hypersensitivity in a Malawian HIV-infected population. *Clin. Infect. Dis.* 2013;56(9):1330–1339.
- 174 Mahungu T. et al. Cytochrome P450 2B6 516G>T is associated with plasma concentrations of nevirapine at both 200 mg twice daily and 400 mg once daily in an ethnically diverse population. *HIV Med.* 2009;10(5):310–317.
- 175 Carr DF. et al. CYP2B6 c.983T>C polymorphism is associated with nevirapine hypersensitivity in Malawian and Ugandan HIV populations. *J. Antimicrob Chemother.* 2014;69(12):3329–3334.
- 176 Shirato S. et al. Stevens–Johnson syndrome induced by methazolamide treatment. *Arch. Ophthalmol.* 1997;115(4):550–553.
- 177 Her Y. et al. Stevens–Johnson syndrome induced by acetazolamide. *J. Dermatol.* 2011;38(3):272–275.
- 178 Zhang FR. et al. HLA-B*13:01 and the dapsone hypersensitivity syndrome. *N Engl J Med* 2013;369(17):1620–1628.
- 179 Lorenz M. et al. Hypersensitivity reactions to dapsone:a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2012;92(2):194–9.
- 180 Ueta M. et al. Independent strong association of HLA-A*02:06 and HLA-B*44:03 with cold medicine-related Stevens–Johnson syndrome with severe mucosal involvement. *Sci. Rep.* 2014;30(4):4862.
- 181 Ueta M. et al. Toll-like receptor 3 gene polymorphisms in Japanese patients with Stevens–Johnson syndrome. *Br. J. Ophthalmol.* 2007;91(7):962–965.
- 182 Ueta M. et al. Prostaglandin E receptor subtype EP3 expression in human conjunctival epithelium and its changes in various ocular surface disorders. *PLoS ONE* 2011;6(9):e25209.
- 183 Martin MA. et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for HLA-B genotype and abacavir dosing. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2012;91(4):734–738.
- 184 Gazzard BG. et al. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV medicine.* 2008;9(8):563–608.
- 185 Katie D. White. et al. Evolving models of the immunopathogenesis of T-cell mediated drug allergy: the role of host, pathogens, and drug response. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2):219–234.
- 186 Goldkind L. et al. A systematic review of NSAIDs withdrawn from the market due to hepatotoxicity: lessons learned from the bromfenac experience. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2006;15(4):213–220.
- 187 Navarini AA. et al. Rare variations in IL36RN in severe adverse drug reactions manifesting as acute generalized exanthematous pustulosis. *J. Invest. Dermatol.* 2013;133(7):1904–1907.
- 188 Bloch KM. et al. Pharmacogenetics of antiepileptic drug-induced hypersensitivity. *Pharmacogenomics.* 2014;15(6):857–68.
- 189 Khan DA. et al. Pharmacogenomics and adverse drug reactions: Primetime and not ready for primetime tests. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(4):943–955.